

**Consistência e Sensibilidade
de Modelos Compartmentais
Aplicados à Dosimetria Interna**

Danielle dos Santos Mingatos

DISSERTAÇÃO APRESENTADA
AO
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE
MESTRE EM CIÊNCIAS

Programa: Matemática Aplicada
Orientadora: Profa. Dra. Joyce da Silva Bevilacqua

São Paulo, Março de 2015

**Consistência e Sensibilidade
de Modelos Compartimentais
Aplicados à Dosimetria Interna**

Esta é a versão original da dissertação elaborada pela
candidata Danielle dos Santos Mingatos, tal como
submetida à Comissão Julgadora.

Agradecimentos

Eu não consigo começar os meus agradecimentos de outra forma senão fazendo-o a duas pessoas que foram imprescindíveis para o desenvolvimento deste trabalho: Profa. Dra. Joyce da Silva Bevilacqua e Dr. Orlando Rodrigues Junior, pesquisador do IPEN/CNEN – SP. Poder contar com a paciência e compreensão de vocês, além de todo o conhecimento, ao longo desse processo, foram fundamentais para chegar até aqui. É muito difícil expressar a gratidão em palavras, mas deixo aqui o meu mais profundo e verdadeiro agradecimento por dispenderem de seu tempo para me orientar, por terem confiado em mim, por todas as conversas e reflexões que extrapolaram os limites acadêmicos, por saberem lidar com as minhas dificuldades, por me ajudarem a compor parte da minha história, por serem referências profissionais e pessoais, por me fazerem acreditar em mim mesma e, principalmente, por não terem desistido de mim.

Joyce, muito obrigada pela orientação, pelo incentivo, pela compreensão, pelo ânimo e pela confiança indispensáveis nos momentos mais difíceis lembrando sempre que *“se ainda não deu certo é porque o fim não chegou”*, pela amizade que, certamente, vale para $\Delta t \rightarrow +\infty$. Minha vida não teria sido a mesma, repleta de aprendizagens, êxitos, oportunidades e perspectivas, se não tivéssemos nos conhecido. Nesse sentido, há uma frase que resume bem a sua importância em toda a minha trajetória e que me faz ir sempre além: *“Você salvou a minha vida, sou eternamente grata!”*

Orlando, muito obrigada por apresentar um pouco de seu mundo: o mundo da Física Nuclear. Além de compartilhar seu conhecimento e tempo, ao longo do desenvolvimento deste trabalho, co-orientando-o, ainda que informalmente, com muito profissionalismo e muita compreensão, também compartilhou conselhos. Fui apresentada a um grande pesquisador e, com o passar do tempo, a um grande amigo que me fez comprovar que *“as coisas importantes nas nossas vidas são sempre pontuadas com boas doses de ansiedade e esforços pessoais extraordinários”*.

Agradeço, também, aos professores do IME – USP que, desde a minha passagem pela graduação até a conclusão do Mestrado, sempre contribuíram – e muito – para a minha formação e para que eu pudesse realizar o meu trabalho acadêmico e profissional com segurança, discernimento e sabedoria.

Aos colegas e, especialmente, aos amigos de jornada: Adilson, Benigno, Belmiro, Bruna, Juliana, Larissa, Marline, Sheldon, em particular, Guilherme, Fábio e Caio. Sofremos juntos e vibramos com nossas conquistas, juntos. Que seja sempre assim, pois é essa relação que nos torna fortes para superar os obstáculos, entender as circunstâncias da vida, tomar um café e, quando sobra tempo e disposição, umas grosas de cerveja.

Ao Dr. Alberto Saburo Todo, pesquisador do IPEN/CNEN – SP, pelas contribuições acadêmicas.

Ao Ms. Thiago Ribeiro Claro, pela contribuição de seu trabalho no início dos meus estudos e pelo companheirismo.

A todos do Centro Universitário Senac, colegas e alunos, pela força extra, pelas palavras de motivação, pelos exemplos e contraexemplos. Deixo aqui o meu agradecimento especial aos professores e alunos do Bacharelado em Ciência da Computação. BCCendo!

Ao Dr. Elias Roma Neto, Coordenador Geral dos Cursos de Graduação do Centro Universitário Senac, por entender a importância dos meus estudos, ajudando-me a organizá-los com o meu trabalho.

Ao Dr. Eduardo Heredia, pela ajuda, pelas conversas, pelo incentivo, pela compreensão e pela amizade. Saiba que você não precisa do código fonte para mudar o mundo!... Aliás, essa é uma lição que você tem me ensinado: usar e abusar daquilo que temos.

Ao Dr. Guilherme Ludovice Funaro, pelo cuidado da minha mente e do meu tempo.

A todos os meus amigos que compreenderam, ainda que contrariados, as minhas ausências.

À minha família, que também soube compreender as minhas ausências e, em especial, aos meus pais, João e Lourdes, que sempre se preocuparam com a minha educação e formação, torcendo pelo meu sucesso.

A todos os funcionários do IME, pois é imprescindível termos condições mínimas para desenvolver o nosso trabalho e os nossos estudos, desde a limpeza até a CPG, passando pela biblioteca, fotocópia e, claro, pelo café. O momento do café é aquele momento sagrado do dia no qual nos abastecemos de energia e aproveitamos para discutir ideias ou rir... ainda que das nossas próprias desventuras.

Ao IME e à USP pelo auxílio financeiro na participação de congressos, fomentando a pesquisa e o nosso desenvolvimento científico ao longo do processo de formação acadêmica.

Resumo

MINGATOS, D. S. **Consistência e Sensibilidade de Modelos Compartimentais Aplicados à Dosimetria Interna**. 2015. XXX f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Modelos compartimentais são muito utilizados em diversas áreas do conhecimento para descrever determinados fenômenos físicos, químicos, dentre outros. Na área da Dosimetria Interna, por exemplo, a trajetória de um radionuclídeo no corpo humano pode ser representada por um modelo compartimental, com taxas de transferência constantes, conforme proposto pelas publicações da ICRP, cuja representação matemática dá-se por um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem. Neste trabalho, consideraremos, primeiro, um modelo teórico com cinco compartimentos afim de reproduzir algumas dinâmicas de um modelo n-compartimental, possibilitando variar as ordens de grandezas das taxas de transferência, incluir perturbações com o objetivo de identificar regiões críticas, além de possibilitar um estudo numérico considerando taxas de transferência dependentes do tempo, permitindo a investigação da consistência dos modelos a longo prazo. A partir desse estudo, um modelo completo de Dosimetria Interna, aplicado para o Urânio-234, será analisado. Como os coeficientes do sistema podem apresentar ordens de grandeza muito distintas, implicando na resolução de um sistema rígido, utilizaremos o Método de Rosenbrock 3-4 para apresentar as soluções aproximadas, além do Método de Runge-Kutta 4-5, utilizado pela área da aplicação.

Palavras-chave: modelos compartimentais, sistema de equações diferenciais, Dosimetria Interna.

Abstract

MINGATOS, D. S. **Consistency and Sensibility of Compartmental Models Applied to Dosimetry.** 2015. XXX f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Compartmental models are used to describe physical, chemical phenomena, among others. In Dosimetry, for example, the radionuclide trajectory in the human body could be represented by compartmental model, assuming constant rates between compartments, as proposed by ICRP, and your mathematical representation is a system of first order ordinary differential equations. In this work, we study a theoretical model with five compartments and some dynamics of an n-compartmental model, allowing varying quantities of orders of transfer rates, including perturbations in some parameters to identify critical regions, and enables a numerical study considering dependent transfer rates of time, allowing the investigation of the consistency of long-term models. From this study, a complete model of Dosimetry applied to Uranium-234, will be analyzed. As the system coefficients may have very different orders of magnitude, resulting in the resolution of a rigid system, we will use the Rosenbrock method 3-4 to for the approximate solutions and the Runge-Kutta method 4-5, used by applied area.

Keywords: compartmental models, ordinary differential systems, Dosimetry.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xv
Introdução.....	1
Capítulo 1. Modelo Compartmental Aplicado à Dosimetria Interna.....	3
1.1. A Importância da Dosimetria Interna	3
1.2. Modelagem Compartmental	4
Capítulo 2. Análise de Dinâmicas Compartmentais	12
2.1. Modelos de Dosimetria Interna e Suas Soluções.....	12
2.1.1. Soluções Exatas	13
2.1.2. Soluções Aproximadas	15
2.2. Metodologia de Análise de Modelos Compartmentais.....	18
2.2.1. Impacto do Erro nos Valores dos Coeficientes de A	21
2.2.2. Impacto de Coeficientes de A em Função do Tempo	22
2.2.3. Coalescência de Compartimentos.....	22
2.2.4. Diferentes Tipos de Incorporação.....	23
Capítulo 3. Resultados Numéricos	24
3.1. Resultados Obtidos para as Dinâmicas Estudadas.....	24
3.1.1. Simulações para o Caso 01	24
3.1.2. Simulações para os Caso 02	27
3.1.3. Simulações para os Casos 03 e 04	30
3.1.4. Simulações para o Caso 05.....	34
3.1.5. Simulações para o Caso 06.....	37
3.1.6. Simulações para os Casos 07 e 08	40
3.1.7. Simulações para os Casos 09 e 10	44
3.1.8. Simulações para o Caso 11	48
3.1.9. Simulações para o Caso 12.....	50

3.2. Resultados Obtidos para um Modelo Aplicado à Dosimetria Interna	53
Conclusões e Trabalhos Futuros.....	62
Apêndice A – Método de Runge-Kutta	63
Apêndice B – Método de Rosenbrock.....	66
Referências Bibliográficas.....	68

Lista de Abreviaturas

ICRP – International Commission on Radiological Protection (Comissão Internacional de Proteção Radiológica)

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear

EDO – Equações Diferenciais Ordinárias

Lista de Figuras

Figura 1: Trato respiratório humano, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].	5
Figura 2: Modelo compartimental que descreve o transporte do particulado em cada região do trato respiratório, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].	6
Figura 3: Absorção no sangue, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].	7
Figura 4: Modelo compartimental representando a dissolução do material inalado, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].	7
Figura 5: Representação de um modelo completo aplicado a qualquer radionuclídeo.	9
Figura 6: Modelo completo para o Urânio. (Modelos para o trato respiratório e modelo sistêmico adaptados da ICRP78 [ICRP97].)	10
Figura 7: Grafo que representa a dinâmica do Caso 01 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	24
Figura 8: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 1$.	25
Figura 9: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 2$.	26
Figura 10: Grafo que representa a dinâmica do Caso 02 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	27
Figura 11: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 2$.	28
Figura 12: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 4$.	29
Figura 13: Grafo que representa a dinâmica do Caso 03 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	30
Figura 14: Grafo que representa a dinâmica do Caso 04 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	30
Figura 15: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 3$, para o Caso 03.	31
Figura 16: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 5$, para o Caso 03.	32
Figura 17: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de $\alpha 5$, para o Caso 04.	33
Figura 18: Grafo que representa a dinâmica do Caso 05 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	34

Figura 19: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1	35
Figura 20: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2	36
Figura 21: Grafo que representa a dinâmica do Caso 06 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	37
Figura 22: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2	38
Figura 23: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3	39
Figura 24: Grafo que representa a dinâmica do Caso 07 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	40
Figura 25: Grafo que representa a dinâmica do Caso 08 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	40
Figura 26: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 07.....	41
Figura 27: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_4 , para o Caso 07.....	42
Figura 28: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3 , para o Caso 08.....	43
Figura 29: Grafo que representa a dinâmica do Caso 09 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	44
Figura 30: Grafo que representa a dinâmica do Caso 10 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	44
Figura 31: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 09.....	45
Figura 32: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3 , para o Caso 09.....	46
Figura 33: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 10.....	47
Figura 34: Grafo que representa a dinâmica do Caso 11 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	48
Figura 35: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 11.....	49
Figura 36: Grafo que representa a dinâmica do Caso 01 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.	50

Figura 37: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2	51
Figura 38: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_8	52
Figura 39: Grafo que representa o modelo completo para o Urânio.	53
Figura 40: Soluções aproximadas para o modelo completo do Urânio-234.....	57
Figura 41: Grafo que representa o modelo completo para o Urânio e, destacado em vermelho, o ramo no qual será inserido o parâmetro variável no tempo.	58
Figura 42: Resultados para a taxa de transferência dependente do tempo.	61

Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de referência para os parâmetros de absorção de materiais dos tipos F, M e S [ICRP93].	9
Tabela 2: Representação, por grafos, de algumas dinâmicas para cinco compartimentos e suas respectivas matrizes de adjacência.	20
Tabela 3: Correspondência entre o número de cada nó e seu compartimento.....	54
Tabela 4: Excreção urinária diária.....	57

Introdução

Muitos fenômenos físicos, químicos, biológicos, podem ser representados por modelos compartimentais. Essa modelagem considera a decomposição do fenômeno em um número finito de partes chamadas compartimentos que se interligam através de uma troca de fluxo, que pode consistir em transferência de partículas, substâncias químicas, indivíduos de uma população [God83].

Na área de Dosimetria Interna, por exemplo, a trajetória de um radionuclídeo no corpo humano pode ser representada por um modelo compartimental. A partir do compartimento de entrada, considerando que a incorporação pode ser por inalação, ingestão ou pela pele, a substância é identificada pelo corpo como um elemento natural em seus processos bioquímicos, e segue, a partir dessa identificação, a mesma trajetória que o elemento natural. A decomposição da trajetória em compartimentos é uma aproximação desse fenômeno complexo, que é utilizada por órgãos de controle da área e padronização do uso de elementos radioativos. Modelos biocinéticos são utilizados para estimativa de doses de radiação e são objeto de estudo e aprimoramentos por organismos internacionais da área de Proteção Radiológica como a ICRP [VBSR08].

A representação matemática dos modelos compartimentais é dada por um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem. No caso dos modelos propostos pela ICRP, esses sistemas são lineares e com coeficientes constantes, em geral obtidos por medidas indiretas, com incertezas aceitáveis da ordem de 20%.

Análise de sensibilidade é uma das ferramentas clássicas utilizadas para identificar o impacto do erro de estimativas de parâmetros sobre a solução do sistema de equações diferenciais ordinárias ou mesmo sobre uma dinâmica local. Neste trabalho, esse estudo será inicialmente feito para um modelo hipotético de cinco compartimentos. A inclusão de cada dinâmica separadamente, a variação das ordens de grandeza dos parâmetros e a inclusão de perturbações permitirão identificar regiões críticas no modelo completo, que dependendo do radionuclídeo pode conter mais de quarenta compartimentos.

Tendo em vista que em alguns casos a dinâmica deve ser acompanhada por muitos anos e sabendo que alguns parâmetros podem conter erros de magnitudes significativas ou depender de alterações fisiológicas, como por exemplo, deficiências renais, respiratórias, etc., analisamos a substituição de alguns coeficientes por funções dependentes do tempo, simulando uma dessas situações. Essa abordagem, que pode ser identificada como uma experimentação numérica, investiga a consistência desses modelos a longo prazo. No curto prazo pode revelar quão representativo é um determinado compartimento para a solução geral ou para uma dinâmica local e sugerir a coalescência entre compartimentos consecutivos.

Dada a responsabilidade e importância de definição de normas claras para produção e utilização de substâncias radioativas, da identificação de limiares de segurança, os modelos propostos pela ICRP são extremamente robustos e este trabalho não pretende, absolutamente, questionar isso. A escolha por utilizar esses modelos neste trabalho se baseia no fato de serem modelos reais, com muitos compartimentos e alto grau de rigidez.

Este trabalho está organizado da seguinte maneira: no Capítulo 1 será apresentado um exemplo de modelagem compartimental aplicada à Dosimetria Interna; no Capítulo 2 serão identificadas as dinâmicas para o modelo simplificado de cinco compartimentos compartimentais, apresentadas as soluções exata e aproximada; no Capítulo 3 serão apresentados os resultados para os modelos simplificado e do Urânio, um modelo aplicado à Dosimetria Interna. Conclusões e trabalhos futuros finalizam o texto.

Capítulo 1

Modelo Compartimental Aplicado à Dosimetria Interna

Neste capítulo, vamos apresentar um modelo compartimental aplicado à Dosimetria Interna.

1.1. A Importância da Dosimetria Interna

A Energia Nuclear para fins pacíficos é uma das áreas do conhecimento científico com maior crescimento nas últimas décadas. A Energia Nuclear e as radiações ionizantes podem ser utilizadas em um amplo espectro de aplicações. Exemplos de como as práticas envolvendo a Energia Nuclear estão presentes no dia a dia da população em geral podem ser encontrados na indústria: inspeção e controle de qualidade de soldas em tubulações, cura de tintas e materiais poliméricos; na agricultura: esterilização de grãos, uso de radiotraçadores; e na medicina: diagnóstico e tratamento de doenças pelo uso de radiofármacos e radioterapia.

Ao longo dos anos, foram desenvolvidas tecnologias específicas para a minimização dos riscos das radiações ionizantes e conseqüentemente, a maximização dos benefícios. O objetivo final é a redução das exposições e o controle das doses de radiação ionizante que um indivíduo ocupacionalmente exposto possa receber ao longo de sua vida de trabalho e reduzir ao máximo ou evitar a dose de radiação ionizante que um indivíduo da população em geral venha a receber decorrente do uso da Energia Nuclear.

Assim, organismos internacionais preocuparam-se em discutir e desenvolver documentos e protocolos de segurança relativos ao controle de exposições e avaliações dos riscos potenciais à saúde dos indivíduos que exercem alguma atividade que envolve radiações e materiais radioativos (proteção do trabalhador), de indivíduos que não estão diretamente envolvidos em atividades com radiações ou materiais radiativos, mas que podem sofrer suas conseqüências por viverem próximos às instalações radiativas ou nucleares (proteção dos indivíduos do público geral) e de exposições médicas de pacientes [Rod94].

O estudo do comportamento de um material radioativo quando incorporado pelo homem tem sido um dos objetivos permanentes da ICRP, fundada em 1928 durante o Segundo Congresso Internacional de Radiologia, em Estocolmo, pela Sociedade Internacional de Radiologia [CV09]. Desde então, essa Comissão passou a definir e publicar recomendações para os limites de doses, modelos biocinéticos e as principais diretrizes de radioproteção que vêm sendo seguidas pela maior parte dos países do mundo.

Em 1949, durante a “Permissible Doses Conference”, foi definido o “Homem Padrão”, de fundamental importância para a aplicação na modelagem matemática, uma vez que foi estabelecida uma parametrização para o estudo do comportamento de radionuclídeos no corpo humano e, conseqüentemente, as estimativas de doses de radiação. A obtenção desses parâmetros é dada a partir de estudos envolvendo

vítimas de acidentes com radiações ionizantes, estudos com indivíduos ocupacionalmente expostos como mineiros, e mais comumente, de estudos com animais.

A partir dos modelos biocinéticos é possível prever o comportamento de um radionuclídeo incorporado, descrevendo sua distribuição, acumulação e eliminação pelo corpo humano ao longo do tempo após a sua incorporação.

Um indivíduo pode receber doses de radiação de duas maneiras: por irradiação externa ou por irradiação interna. Na irradiação externa, a fonte de radiação está fora do corpo do indivíduo, mas o mesmo encontra-se dentro da área de influência da fonte ou campo de radiação e, neste caso, ele receberá dose apenas enquanto estiver dentro do campo de radiação. Para trabalhadores ocupacionalmente expostos uma técnica de avaliação de tais doses é a chamada de monitoração individual externa e pode ser feita por meio de dosímetros radiográficos, termoluminescentes ou radiofotoluminescentes e outros tipos de detectores, portados sobre o corpo do indivíduo, num local conveniente [Rod94].

Na irradiação interna, o indivíduo incorpora uma quantidade de material radioativo, seja por inalação ou ingestão ou, ainda, por contaminação através de pele intacta ou ferida, e, para estes casos, a fonte de radiação encontra-se dentro do indivíduo. A técnica de avaliação de tais doses é chamada de monitoração individual interna. É este último caso que nos interessa, pois a Dosimetria Interna busca relacionar informações da Proteção Radiológica com os modelos biocinéticos e as medidas experimentais, com o objetivo de estimar a atividade incorporada e, então, avaliar as doses recebidas.

1.2. Modelagem Compartimental

Uma forma de se representar os modelos biocinéticos é a partir de um conjunto de compartimentos interligados por taxas de transferências, onde cada compartimento representa um órgão ou uma região do organismo. Radionuclídeos diferentes podem apresentar comportamentos diferentes ao serem incorporados, resultando em modelos biocinéticos com diferentes compartimentos e taxas de transferência.

Além do comportamento do radionuclídeo no corpo humano, é imprescindível saber como ocorreu a contaminação: se por inalação, ingestão ou através de um ferimento na pele.

Para assimilar essas peculiaridades, a ICRP recomenda em suas publicações modelos biocinéticos divididos em duas grandes partes: modelos de incorporação e modelos sistêmicos.

Os modelos de incorporação se preocupam em modelar os processos de incorporação do radionuclídeo pelos organismos e são basicamente dois modelos: Modelo do Trato Respiratório e Modelo do Trato Gastrointestinal.

Os modelos sistêmicos se preocupam descrever a dinâmica dos radionuclídeos metabolizados pelo corpo humano. Por exemplo, o Estrôncio e o Rádio, que são elementos alcalinos terrosos, seguem a mesma dinâmica do cálcio no corpo humano e, por conta dessa semelhança metabólica, esses radionuclídeos acabam se acumulando nos ossos. O Urânio, no corpo humano, apresenta comportamento químico

semelhante ao do Estrôncio e do Rádio, assim esses três radionuclídeos apresentam o mesmo modelo sistêmico, e o mesmo ocorre com outros radionuclídeos [Alo10].

Quando um radionuclídeo é incorporado, ele pode entrar em contato com o sangue e órgãos ou regiões do corpo. Uma fração da quantidade incorporada poderá ser excretada pela urina ou pelas fezes e se o comportamento do radionuclídeo incorporado é conhecido, então, a partir das medidas nas excretas, é possível estimar as quantidades presentes nos órgãos ou no corpo todo. Uma outra técnica de se estimar as quantidades é a medida direta do indivíduo em um detector de radiação chamado Contador de Corpo Inteiro. Nessas duas situações, com o auxílio de modelos biocinéticos e de informações sobre o tipo de material incorporado e das condições de incorporação, é possível a estimativa da dose de radiação recebida pelo indivíduo.

Se ocorrer uma contaminação por inalação, por exemplo, então devemos considerar o trato respiratório na modelagem, que é o mesmo a ser aplicado para qualquer que seja o radionuclídeo em questão.

Na Figura 1 é apresentado o modelo para o trato respiratório (HRTM – Human Respiratory Tract Model) proposto pela publicação 78 da ICRP [ICRP93]:

- a região extratorácica, que é subdividida em duas regiões: a passagem nasal anterior (ET1), e a passagem nasal posterior e oral, a faringe e a laringe (ET2);

- a região torácica que é subdividida em três regiões: a região bronquial, compreendendo a traquéia e os brônquios (BB); a região bronquiolar, que compreende os bronquíolos (bb); a região alveolar intersticial, que compreende os alvéolos (AI). Os tecidos linfáticos (LN_{TH}) estão associados com as regiões extratorácicas e torácicas.

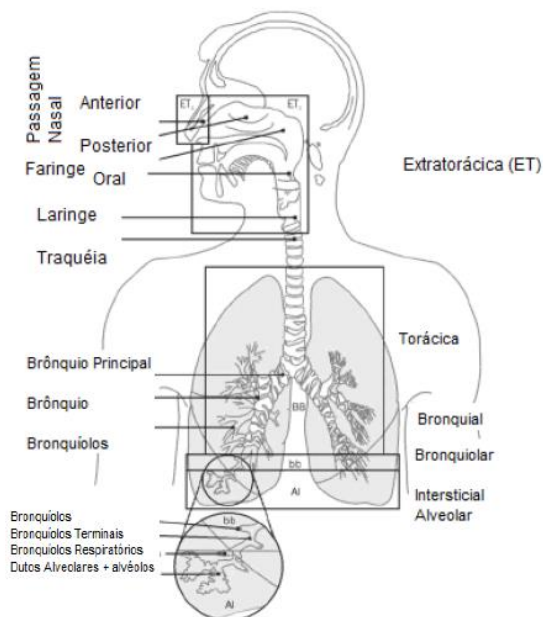


Figura 1: Trato respiratório humano, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].

As regiões mostradas anteriormente podem ser representadas por compartimentos para descrever o transporte de qualquer material no trato respiratório, conforme a Figura 2. Assim, nesse modelo, o material depositado em ET1 é liberado para o meio ambiente. Na região ET2, o material chega, em sua maior parte, e é liberado rapidamente para o trato gastrointestinal, e uma pequena fração fica retida nas suas paredes (ETseq). Na região torácica, o material depositado nas regiões bronquial (BB) e bronquiolar (bb) é removido pelo transporte mucociliar. A deposição da região AI é dividida em três partes: AI1, AI2 e AI3, cujas porcentagens depositadas são respectivamente 30, 60 e 10. Os processos de liberação mecânica das partículas são responsáveis pelo transporte superficial, que representa o processo rápido de remoção através do transporte mucociliar para o sistema gastrointestinal proveniente da região bronquial e bronquiolar e um processo de remoção mas lenta proveniente da região AI. Estes transportes mecânicos de liberação competem com a absorção do material pelo sangue.

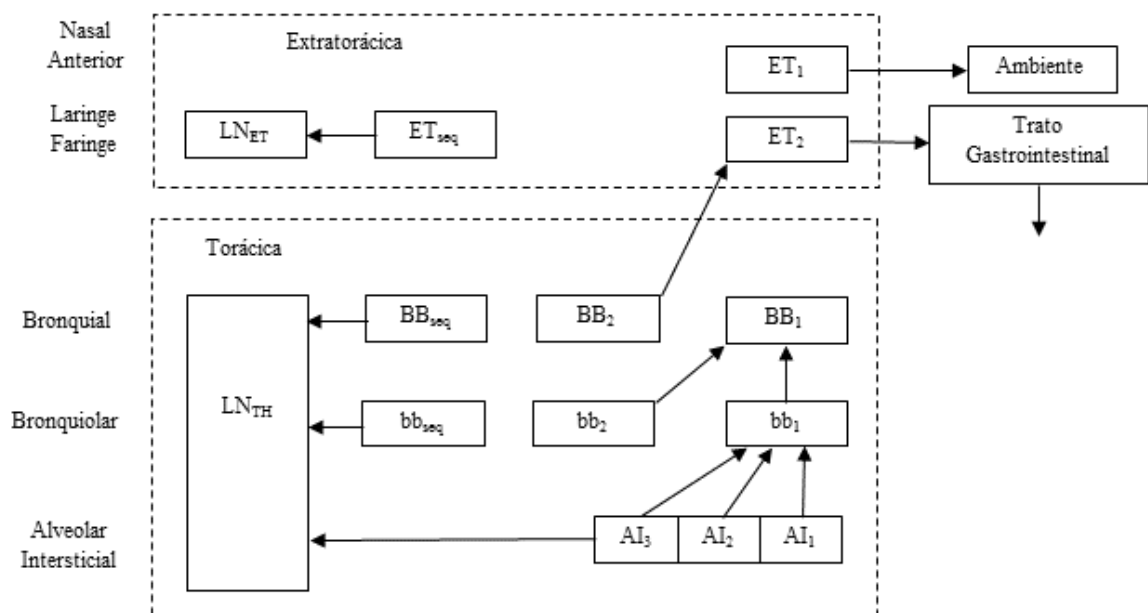


Figura 2: Modelo compartimental que descreve o transporte do particulado em cada região do trato respiratório, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].

A absorção no sangue depende da forma física e química do material depositado, assumindo que ela ocorre com uma mesma taxa de deposição em todas as regiões (incluindo os linfonodos - LN_{TH}), exceto em ET1, onde ela é desconsiderada.

Quando o material é inalado, ele é absorvido pelo sangue. Na Figura 3 apresentamos o processo de absorção no sangue, que ocorre a partir da dissociação das partículas do material inalado e absorção do material dissociado.

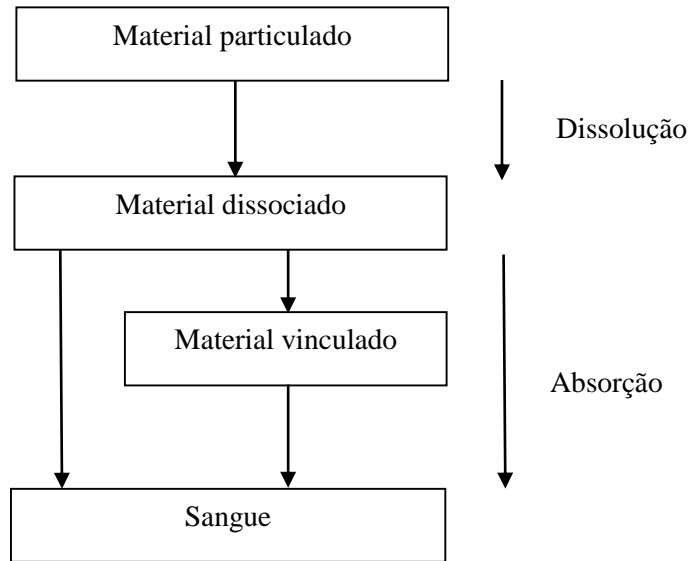


Figura 3: Absorção no sangue, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].

O modelo compartimental simples, apresentado na Figura 4, representa a dependência temporal da dissolução, assumindo que uma fração do material depositado dissolve-se rapidamente e o restante do material dissolve-se mais lentamente. Nesse modelo, o particulado depositado no trato respiratório, denominado de “particulado no estado inicial” tem a sua fração mais solúvel dissolvida a uma taxa S_p . A fração menos solúvel é convertida a “particulado no estado transformado” numa taxa S_{pt} e a partir do qual o particulado é dissolvido para o sangue a uma taxa S_t . Os compartimentos considerados tanto para as partículas no estado inicial quanto para as partículas no estado transformado são os mesmos, assim trataremos o segundo grupo de compartimentos como sendo os compartimentos espelhados do primeiro grupo, exatamente por conta do que representam na modelagem.

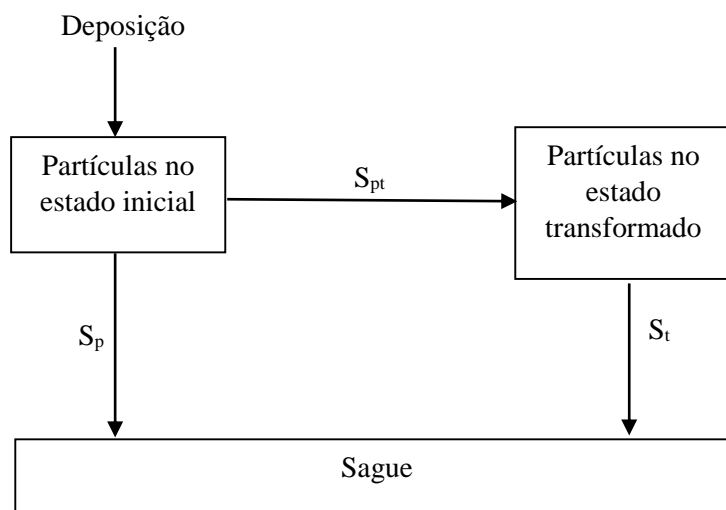


Figura 4: Modelo compartimental representando a dissolução do material inalado, adaptado da publicação 66 da ICRP [ICRP93].

A deposição de um particulado, no caso da inalação, varia de acordo com algumas características aerodinâmicas das partículas, como o AMAD – *Activity Median Aerodynamic Diameter* (ou DAMA – Diâmetro Aerodinâmico Mediano em Atividade) e o AMTD – *Activity Median Thermodynamic Diameter* (ou Diâmetro Termodinâmico Mediano em Atividade). Os parâmetros de deposição para exposição ocupacional, por exemplo, são obtidos considerando a média diária de atividade de trabalho, leve e pesada, e estas são consideradas por influenciarem a taxa de respiração. Assim, o valor de referência do tamanho da partícula para o ambiente de trabalho é de $5\mu m$, considerando que esses valores podem variar de $6nm$ a $100\mu m$ [ICRP93, ICRP97].

Os valores das razões S_p , S_{pt} e S_t , apresentados na Figura 6, são dados por:

$$S_p = S_s + f_r(S_r - S_s), \quad (1.1)$$

$$S_{pt} = (1 - f_r)(S_r - S_s), \quad (1.2)$$

$$S_t = S_s, \quad (1.3)$$

onde f_r é a fração de dissolução rápida, S_r é a razão para a dissolução rápida e S_s é a razão para a dissolução lenta.

O estado do particulado no material inalado pode ser rápido (F), moderado (M) ou lento (S). Essa classificação reflete a diferença nos tempos de permanência de um dado composto químico quando inalado nas diversas regiões do HRTM. Isso significa que em um composto do tipo F, 100% do material depositado em cada região é absorvido com meia-vida de 10 minutos, o que implica em uma rápida absorção de quase todo o material depositado nos brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares, além de 50% do material depositado em ET2 ser absorvido e os outros 50% são removidos por mecanismos de transporte para o trato gastrointestinal. Em um composto do tipo M, 10% do material depositado em cada região é absorvido com meia-vida de 10 minutos e 90% com meia-vida de 140 dias, ocorrendo rápida absorção de cerca de 10% do material depositado nos brônquios e bronquíolos e de 5% do material depositado em ET2, tal que 70% do material depositado nos alvéolos intersticiais eventualmente atingem os fluidos corporais. Num composto do tipo S, o processo de absorção do material inalado dá-se de forma lenta, onde 0,1% do material depositado em cada região é absorvido com meia-vida biológica de 10 minutos e 99,9% com meia-vida de 7 000 dias, ocorrendo uma pequena absorção na região extratorácica (ET2), brônquios e bronquíolos, além de cerca de 10% do material depositado nos alvéolos intersticiais atingirem os fluidos corporais [ICRP93]. Essas são as três situações básicas para a modelagem do trato respiratório.

Na Tabela 1, temos os valores de referência para os parâmetros de absorção para materiais dos tipos F, M e S [ICRP93].

Tabela 1. Valores de referência para os parâmetros de absorção de materiais dos tipos F, M e S [ICRP93].

Tipo de comportamento da absorção	F (rápido)	M (moderado)	S (lento)
Fração dissolvida rapidamente f_r	1	0,1	0,001
Taxa de dissolução			
Rápida (d^{-1}): S_r	100	100	100
Lenta (d^{-1}): S_s	-	0,005	0,0001
Parâmetros do Modelo			
Razão de dissolução inicial (d^{-1}): S_p	100	10	0,1
Razão de transformação (d^{-1}): S_{pt}	0	90	100
Razão de dissolução final (d^{-1}): S_t	-	0,005	0,0001

Ao considerarmos um radionuclídeo qualquer, podemos representar sua modelagem compartimental de maneira geral, conforme a Figura 5, onde temos os compartimentos de entrada (I) e os seus espelhados (II), todos conectando-se com o sangue (III), o que equivale ao trato respiratório, e o modelo sistêmico (IV), que também conecta-se com o sangue. Vamos denominar essa representação por modelo completo aplicado a qualquer radionuclídeo.

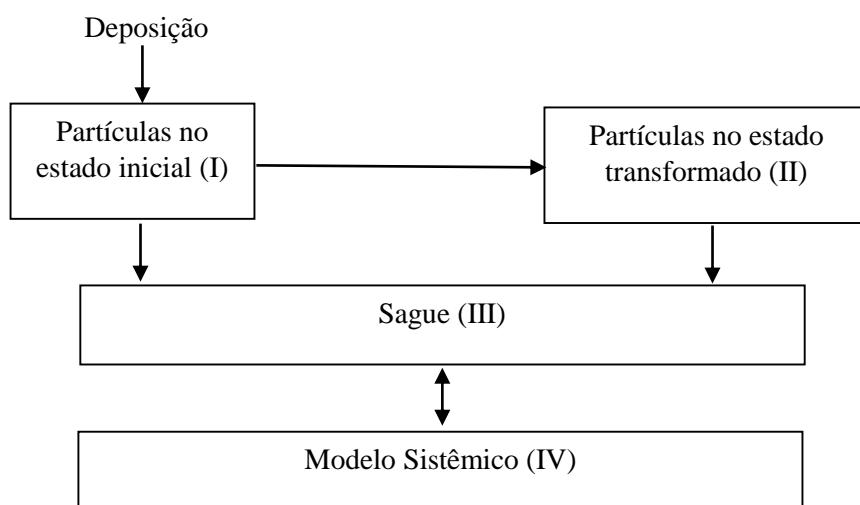


Figura 5: Representação de um modelo completo aplicado a qualquer radionuclídeo.

O modelo completo para o Urânio é representado conforme a Figura 6.

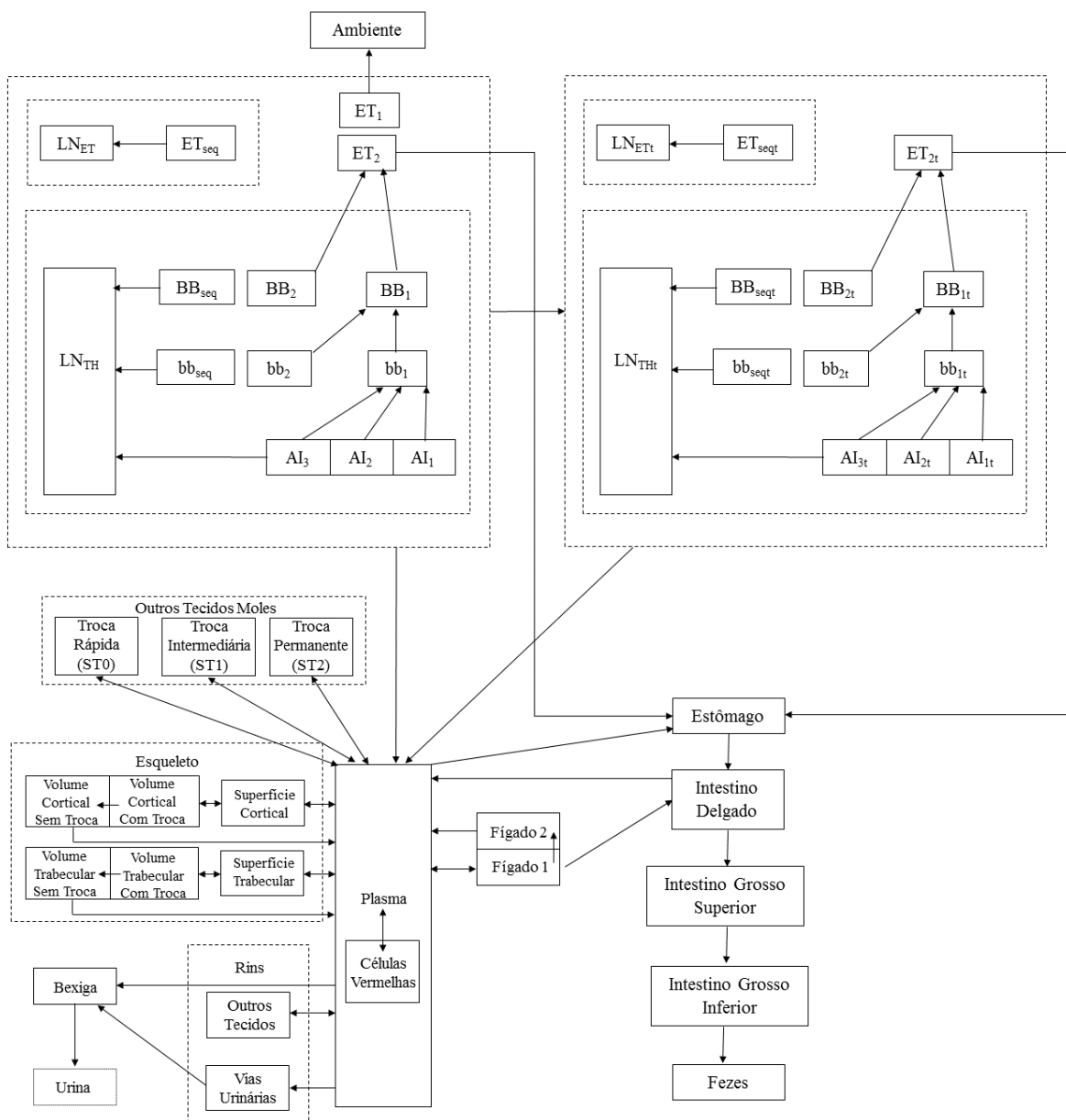


Figura 6: Modelo completo para o Urânio. (Modelos para o trato respiratório e modelo sistêmico adaptados da ICRP78 [ICRP97].)

Além das taxas e transferência entre os compartimentos, a modelagem requer o cálculo do decaimento radioativo do radionuclídeo, que é dado por

$$\lambda_r = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}, \quad (1.4)$$

onde $T_{1/2}$ é a meia-vida do radionuclídeo. Como os radionuclídeos apresentam comportamentos distintos, observamos uma grande diferença nas ordens de grandeza de seus decaimentos. Por exemplo, o Iodo-123 tem meia-vida de 13,2 horas (ou 0,55 dia) enquanto o Tório-232 apresenta meia-vida igual a $1,405 \times 10^{10}$

anos (ou $5,12825 \times 10^{12}$ dias). Assim, o decaimento radioativo do Iodo-123 é dado por $\lambda_{123_I} = 1,26d^{-1}$ e o decaimento do Tório-232 é dado por $\lambda_{232_{Th}} = 1,3513382 \times 10^{-12}d^{-1}$. Com relação às taxas de transferência entre os compartimentos, também podemos observar uma grande diferença em suas ordens de grandeza. Por exemplo, no caso do Urânio, as taxas de transferência em seu modelo sistêmico variam de ordem de $1,90 \times 10^{-5}$ (ST2→Plasma) a $1,543 \times 10^1$ (Plasma→Bexiga). A consequência dessas diferentes ordens de grandeza é que podemos ter sistemas rígidos, o que requer uma maior preocupação com sua solução, em particular com a escolha do método e boas estratégias para apresentar sua solução numérica dentro de uma precisão pré-fixada.

A resolução de sistemas envolvendo modelos compartimentais aplicados à Dosimetria Interna pode ter várias abordagens, desde a proposta de soluções analíticas até as numéricas, além das semi-analíticas [SLF03, BL87, TIK13, Cla11, San07, LRSS05, San04, Rod94].

Capítulo 2

Análise de Dinâmicas Compartimentais

Neste capítulo, vamos apresentar uma análise da representatividade de modelos compartimentais com coeficientes constantes aplicados à Dosimetria Interna. A partir das soluções exata e aproximada, avaliamos o impacto na dinâmica do modelo considerando a inclusão de perturbações nos valores dos coeficientes, a introdução de coeficientes em função do tempo e variações na forma da incorporação.

2.1. Modelos de Dosimetria Interna e Suas Soluções

Seja $q(t) = (q_1(t), q_2(t), \dots, q_n(t))^T$ um vetor no qual cada componente representa um compartimento. A forma mais geral de um modelo n-compartimental é dada por um sistema de equações diferenciais ordinárias com condição inicial

$$\begin{cases} \frac{dq_j(t)}{dt} = F_j(t, q_j) + b_j(t), & t \in I, j = 1, \dots, n, \\ q_j(t_0) = q_{0,j} \end{cases} \quad (2.1)$$

para o qual $I = [a, b]$ é um intervalo real, a matriz $F_j(t, q_j)$ representa as funções de transferência entre os compartimentos interligados, $b_j(t)$ uma função contínua em I e quantidades contidas em cada compartimento no instante inicial são dadas pelo vetor $q(t_0) = (q_1(t_0), q_2(t_0), \dots, q_n(t_0))^T$.

No caso dos modelos de Dosimetria Interna, o intervalo I é definido pelo radionuclídeo que foi incorporado e pode variar de dias, no caso de um composto com Iodo-131, ou milhares de anos, no caso de Urânio, ou pode ser definido considerando um período de atividade ocupacional (30 anos de trabalho equivalente a aproximadamente 10 000 dias). A função $b_j(t), j = 1, \dots, n$ é contínua. Usualmente definida como uma dose única para $q(t_0) = (1, 0, \dots, 0)^T$ no caso de um contraste.

A função $F(t, q)$ é definida pela equação

$$F(t, q) = A \cdot q(t), \quad (2.2)$$

onde A é uma matriz constante.

Sistemas de equações não-lineares podem surgir quando a taxa de transferência entre compartimentos depende das quantidades contidas em dois ou mais compartimentos, muito comum em

modelos epidemiológicos. No problema em questão, os modelos propostos pela ICRP são lineares com coeficientes constantes, ou seja, variações temporais das taxas de transferência são consideradas desprezíveis e, portanto, o caso não linear do sistema de equações ordinárias não será analisado. Entretanto, do ponto de vista fisiológico, é possível que ocorram algumas variações dependentes do metabolismo, alterando significativamente o valor da taxa de transferência entre alguns compartimentos.

Considerando a estrutura definida para os modelos completos, este trabalho propõe introduzir variações nos parâmetros da matriz A e analisar o impacto dessas variações sobre a solução. Também será feito um estudo substituindo $b(t) = B$ por funções que representem doses periódicas, como ocorrem em radioterapias ou em exposições ocupacionais.

Escrevendo o sistema (1) na forma vetorial e considerando que no instante inicial são conhecidas as quantidades do material em cada compartimento, $q(t_0) = q_0 = (q_{10}, q_{20}, \dots, q_{n0})^T$, serão analisados os seguintes casos:

Caso 1: A constante, $b(t) = 0$ e

$$\begin{cases} \frac{dq(t)}{dt} = A \cdot q(t), t \in I; \\ q(t_0) = q_0 \end{cases} \quad (2.3)$$

Caso 2: A constante, $b(t)$ não nula

$$\begin{cases} \frac{dq(t)}{dt} = A \cdot q(t) + b(t), t \in I; \\ q(t_0) = q_0 \end{cases} \quad (2.4)$$

Caso 3: $A(t)$, $b(t) = 0$

$$\begin{cases} \frac{dq(t)}{dt} = A(t) \cdot q(t), t \in I; \\ q(t_0) = q_0 \end{cases} \quad (2.5)$$

Caso 4: $A(t)$, $b(t)$ não nula

$$\begin{cases} \frac{dq(t)}{dt} = A(t) \cdot q(t) + b(t), t \in I. \\ q(t_0) = q_0 \end{cases} \quad (2.6)$$

2.1.1. Soluções Exatas

Para os sistemas (2.3), (2.4), (2.5) e (2.6), a solução exata sempre existirá.

Pelo Teorema de Existência e Unicidade, se $F: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função contínua num aberto Ω do plano (t, q) e se sua derivada parcial em relação à segunda variável, $F_q: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ é contínua também, então

para cada $(t_0, q_0) \in \Omega$, existem um intervalo aberto I contendo t_0 e uma única função diferenciável $\phi: I \rightarrow \mathbb{R}$ com $(t, \phi(t)) \in \Omega$, para todo $t \in I$, que é solução do problema de valor inicial $q' = F(t, q)$, $q(t_0) = q_0$. Esse resultado estende-se para um sistema de equações diferenciais com condições iniciais, onde $A(t)$ e $b(t)$ respectivamente matrizes $n \times n$ e $n \times 1$ de funções contínuas num intervalo I . Para todo $(t_0, q_0) \in I \times \mathbb{R}^n$ existe uma única solução para o sistema de equações diferenciais ordinárias definido em I tal que $q(t_0) = q_0$ [Sot11, DL10, BPD10].

Assim, a solução exata do sistema (2.3) é dada por

$$q(t) = e^{tA} q_0, \quad (2.7)$$

onde $q_0 \in \mathbb{R}^n$.

Podemos considerar, também, o conjunto de soluções do sistema (2.3) será dado por

$$q(t) = \xi e^{wt}, \quad (2.8)$$

onde w são os autovalores e ξ os autovetores associados da matriz A [DL10], uma vez que esse sistema é homogêneo.

No caso em que $b(t) \neq 0$, isto é, quando o sistema é não homogêneo, com $b(t)$ contínua, a solução do sistema é análoga a (2.8), uma vez que os coeficientes da matriz A sejam reduzidos à forma canônica de Jordan, através de uma matriz de semelhança, envolvendo autovalores e autovetores generalizados [BDP10, DL10].

A matriz A pode apresentar autovalores e autovetores reais, complexos ou com multiplicidade. Se forem reais e distintos, linearmente independentes, então as soluções também serão reais e linearmente independentes; se forem complexos, temos que tanto a parte real quanto a parte imaginária são soluções reais do sistema e, portanto, obtemos para cada autovalor complexo soluções reais linearmente independentes; no caso de um autovalor apresentar multiplicidade algébrica maior do que 1, $m_a > 1$, então serão determinadas m_a soluções linearmente independentes se tivermos m_a autovetores linearmente independentes associados aos autovalores. Ainda temos que considerar a multiplicidade geométrica, isto é, o número de autovetores associados a um autovalor. Se $m_a > m_g$, podemos usar uma técnica para obter a solução, como, por exemplo, a transformada de Laplace [BDP10, FN01, Sot11].

Para a obtenção da solução exata dos sistemas (2.5) e (2.6), podemos recorrer ao uso das transformadas de Laplace [BDP10, FN01, Sot11].

Para o caso mais geral, dado pelo sistema (2.6), podemos utilizar o método de variação dos parâmetros para obter, primeiro, a solução de um caso particular, homogêneo, e depois obter a solução geral [BDP10]

$$q(t) = \Psi(t)\Psi^{-1}(t_0)q_0 + \Psi(t) \int_{t_0}^t \Psi^{-1}(s)b(s)ds, \quad (2.9)$$

onde $\Psi(t)$ é a matriz fundamental do sistema para o sistema homogêneo associado (2.5).

A resolução de sistemas não homogêneos pode ser feita utilizando, também, outros métodos tais como o método dos coeficientes indeterminados ou o método da diagonalização.

Entretanto, mesmo sendo um sistema de equações diferenciais de primeira ordem lineares, a construção da solução exata depende das expressões dos coeficientes da matriz A , de $b(t)$ e dependem, também, do conjunto de autovalores e dos respectivos autovetores para a obtenção da solução fundamental. Considerando que a proposta é explorar representações matemáticas de uma dependência temporal de funções fisiológicas basta termos uma solução aproximada confiável. Com a introdução de soluções numéricas, é possível inserir coeficientes dependentes do tempo em diferentes posições do sistema assim como testar diferentes representações matemáticas dessas dinâmicas.

Dado que os coeficientes da matriz são obtidos a partir da matriz de adjacência, cujos elementos são as taxas de transferência, mesmo no caso em que elas são constantes, suas ordens de grandezas podem variar muito tornando o sistema rígido, e esse fato pode acentuar-se ainda mais no caso em que as taxas de transferência são dependentes do tempo.

Em modelos compartimentais aplicados à Dosimetria Interna, as taxas de transferência dependem da meia-vida biológica de cada compartimento e essas meias-vidas variam de segundos a dias e, em alguns casos, a anos. Por exemplo, no trato respiratório, apresentado na Figura 5, temos que as taxas de transferência podem variar de $10d^{-1}$ ($BB_1 \rightarrow ET_2$) até $2,0 \times 10^{-5}d^{-1}$ ($AI_3 \rightarrow LN_{TH}$).

Não há uma definição única para rigidez de um sistema. Um sistema de equações diferenciais ordinárias lineares com coeficientes constantes é dito rígido se os autovalores da matriz do sistema têm parte real negativa e a razão de rigidez é grande, isto é,

$$\frac{|Re(w_{max})|}{|Re(w_{min})|} \gg 1, \quad (2.10)$$

onde $Re(w_{max})$ é o maior autovalor real associado a matriz A e $Re(w_{min})$ é o menor autovalor real associado a matriz A [Lam91].

Um outro fato que caracteriza um problema rígido é quando alguma componente da solução decai muito mais rapidamente do que outra [Lam91] e esse comportamento também é observado em um sistema aplicado à área de Dosimetria Interna.

2.1.2 Soluções Aproximadas

O Teorema de Existência e Unicidade garante que a solução exata existe e é única para qualquer um dos sistemas descritos anteriormente e, ainda, pelo Teorema de Picard, se F é contínua, Lipschitziana

com relação à segunda variável em $\Omega = I_a \times B_b$, onde $I_a = \{t; |t - t_0| \leq a\}$, $B_b = \{q; |q - q_0| \leq b\}$ e se $|F| \leq M$ em Ω , então existe uma única solução de $\frac{dq(t)}{dt} = F(t, q)$, $q(t_0) = q_0$ em I_a , onde $\alpha = \min\left\{a, \frac{b}{M}\right\}$, uma vez que a aplicação $F: \Omega \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ chama-se Lipschitziana em Ω relativamente à segunda variável ou, simplesmente, Lipschitziana, se existe uma constante L tal que $\|F(t, q_1) - F(t, q_2)\| \leq L\|q_1 - q_2\|$ para todo $(t, q_1), (t, q_2) \in \Omega$ e L , nestas condições, é chamada constante de Lipschitz de F [BDP10, FN01, Sot11].

O fato de $F(t, q)$ ser contínua e Lipschitziana na segunda variável em $I = [a, b]$ implica em termos um problema de valor inicial bem-posto, com solução única, e podemos resolvê-lo numericamente, discretizando-o.

Assim, o problema discretizado é dado por

$$\begin{cases} q_0 = q(t_0) \\ q_{k+1} = q_k + h\phi(t_k, q_k; h) \end{cases}, \quad (2.11)$$

com $t_{k+1} = t_k + h$, $0 \leq k \leq n-1$ e $h = \frac{b-a}{n}$ [SB02, BF08].

Se $\phi(t_k, q_k; h)$ satisfaz a condição de Lipschitz, na variável q , então podemos delimitar o erro global de discretização de um método numérico de passo único, garantindo sua consistência e, portanto, sua convergência, observando que para métodos de passos múltiplos, a consistência é uma condição necessária mas não é suficiente para a convergência, há a necessidade de analisar sua estabilidade.

Para apresentamos as soluções aproximadas dos sistemas de equações diferenciais apresentados, escolhemos dois métodos: o Método de Runge-Kutta 4-5 e o Método de Rosenbrock 3-4.

O Método de Runge-Kutta 4-5 foi escolhido por tratar-se de um método clássico utilizado na área aplicada. Como trata-se de um método de passo único, se a função $F(t, q)$ é contínua em t e Lipschitziana em q , então o método é consistente e, portanto, convergente, além de ser absolutamente estável. Considerando o problema discretizado, suas equações são dadas por [SB02, BF08]

$$\begin{cases} q_0 = q(t_0) \\ q_{k+1} = q_k + h\phi_{45}(t_k, y_k; h) \end{cases}, \quad (2.12)$$

com $t_{k+1} = t_k + h$, $0 \leq k \leq n-1$, $h = \frac{b-a}{n}$ e $\phi_{45}(t_k, y_k; h) = \frac{25}{216}\kappa_1 + \frac{1408}{2505}\kappa_3 + \frac{2197}{4104}\kappa_4 - \frac{1}{5}\kappa_5$, onde

$$\kappa_1 = f(t_k, y_k),$$

$$\kappa_2 = f\left(t_k + \frac{h}{4}, y_k + \frac{h}{4}\kappa_1\right),$$

$$\kappa_3 = f\left(t_k + \frac{3h}{8}, y_k + \frac{3h}{32}\kappa_1 + \frac{9h}{32}\kappa_2\right),$$

$$\kappa_4 = f\left(t_k + \frac{12h}{13}, y_k + \frac{1932h}{2197}\kappa_1 - \frac{7200h}{2197}\kappa_2 + \frac{7296h}{2197}\kappa_3\right),$$

$$\kappa_5 = f\left(t_k + h, y_k + \frac{439}{216}\kappa_1 - 8h\kappa_2 + \frac{3680h}{513}\kappa_3 - \frac{845h}{4104}\kappa_4\right).$$

Embora as funções $F(t, q)$ sejam diferentes para cada um dos sistemas, o método é o mesmo, o que muda é que a determinação do passo de integração depende de F . Aliás, a escolha do passo de integração é de grande importância, pois impacta diretamente na estabilidade do método por conta da propagação o erro de truncamento do mesmo. Optamos pela escolha do passo de integração calculado pelo erro de discretização global do Método de Euler, que é um método explícito de primeira ordem. O passo de integração que garante a estabilidade e a convergência de sua solução para esse método também garantirá para métodos de ordens superiores e, portanto, a escolha do passo de integração de um método de primeira ordem aplicado a um método de quarta ordem é apropriado. Assim, o passo de integração, determinado pelo Método de Euler, é dado por

$$h \leq \frac{2\varepsilon}{b\|A^2\|_1}, \quad (2.13)$$

onde $\varepsilon > 0$ é uma precisão pré-definida.

Caso o sistema se caracterize como sendo rígido, para que possamos garantir a convergência da solução numérica pelo método de Runge-Kutta 4-5, faz-se necessário o uso de passos de integração muito pequenos e isso pode tornar-se impraticável, principalmente se considerarmos intervalos de integração muito grandes. Por exemplo, para um intervalo de integração de 10 000 dias, o passo de integração na ordem de 10^{-12} . Embora a maximização no cálculo do passo de integração pelo Método de Euler permitam-nos escolher passos de integração maiores do que o estimado em (2.13), por conta da estabilidade e da convergência garantidas, inclusive para o Método de Runge-Kutta 4-5, o fato mencionado que requer métodos apropriados.

Implementamos o método de Rosenbrock 3-4 [HW96], que é um método de passo simples, adaptativo de ordem 3-2, como usualmente é feito, oriundo da classe de método de Runge-Kutta diagonalmente implícitos, para a obtermos a solução aproximada no caso de um sistema rígido, dado por

$$\begin{cases} q_0 = q(t_0) \\ q_{n+1} = q_n + 2u_1 + u_3 + u_4 \end{cases}, \quad (2.14)$$

com $u_j, j = 1, 2, 3, 4$ soluções dos seguintes sistemas lineares:

$$\left(\frac{2}{h}I - J\right)u_1 = f(t_n, q_n),$$

$$\left(\frac{2}{h}I - J\right)u_2 = f(t_n, q_n) + \frac{4}{h}u_1,$$

$$\left(\frac{2}{h}I - J\right)u_3 = f(t_n, q_n + 2u_1) + \frac{1}{h}u_1 - \frac{1}{h}u_2,$$

$$\left(\frac{2}{h}I - J\right)u_4 = f(t_n, q_n + 2u_1 + u_3) + \frac{1}{h}u_1 - \frac{1}{h}u_2 - \frac{8}{3h}u_3.$$

O método inicia com o passo de integração ótimo para a implementação do Runge-Kutta 45, isto é, um passo de integração ideal para regiões onde a solução tem variação muito rápida, garantindo o controle do erro global, e o passo vai aumentando a medida que a integração avança sobre regiões onde não há tanta variação na solução [HW96].

2.2. Metodologia de Análise de Modelos Compartimentais

Para analisarmos um modelo compartimental de tal modo que possamos verificar coalescência entre compartimentos, inclusão de mais compartimentos, considerar taxas de transferência em função do tempo ou impacto do erro nos valores dos coeficientes da matriz A , é necessário que sua representação seja fácil de ser manipulada e que também seja fácil identificar suas dinâmicas. Uma boa representação do modelo compartimental é através de um grafo direcionado, considerando que a maior vantagem, além da representação visual da informação, é que podemos armazenar os dados essenciais que o compõe (nós e extremidades de arcos) utilizando representações usuais que envolvem uma entre duas estruturas de dados: uma matriz de adjacência ou uma lista encadeada [Ger04]. Uma outra vantagem em considerar a representação de um modelo compartimental por um grafo direcionado é que se quisermos excluir um compartimento ou fazer qualquer alteração nos valores das taxas de transferência, essas alterações podem ser feitas diretamente na matriz de adjacência, que é a estrutura que utilizaremos neste trabalho.

Definição: Sejam n_1, n_2, \dots, n_n os nós de um grafo com n nós. Após a ordenação dos nós, podemos montar uma matriz $M_{n \times n}$, onde o elemento $m_{i,j}$ é o número de arcos entre os elementos n_i e n_j . Essa matriz é chamada de matriz de adjacência M do grafo em relação a essa ordem.

Assim, $m_{i,j} = p$, se existem p arcos entre n_i e n_j . Em um grafo direcionado, a matriz de adjacência reflete o sentido da direção dos arcos. Nesse caso, $m_{i,j} = p$, se existem p arcos de n_i para n_j e a matriz de adjacência de um grafo direcionado não será simétrica, pois a existência de um arco de n_i para n_j não implica na existência de um arco de n_j para n_i [GG12]. Em um grafo simples, com peso, os elementos da matriz de adjacência podem indicar o peso de um arco pelo número apropriado, ao invés de apenas indicar a presença de p arcos.

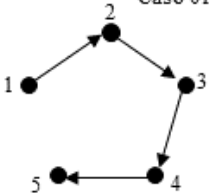
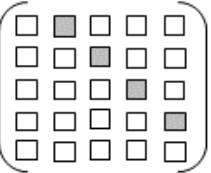
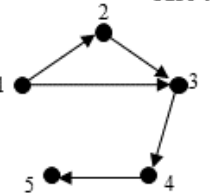
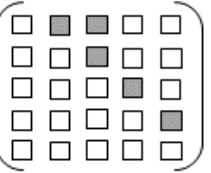
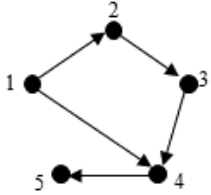
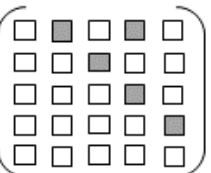
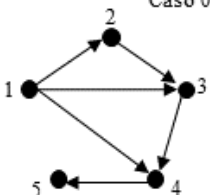
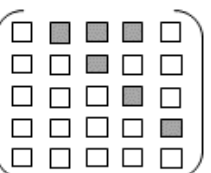
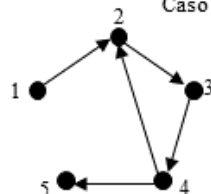
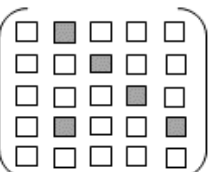
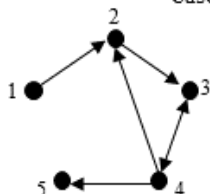
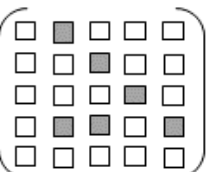
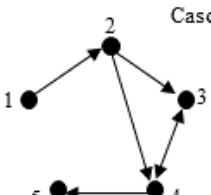
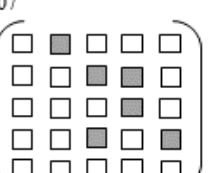
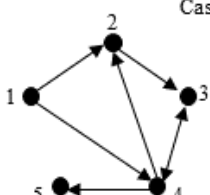
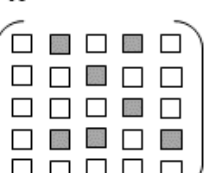
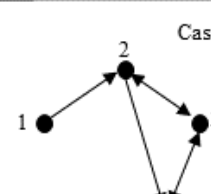
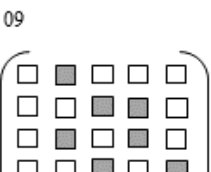
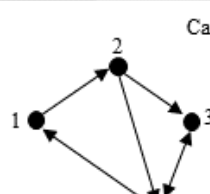
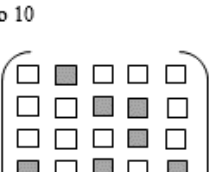
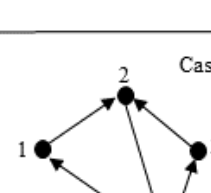
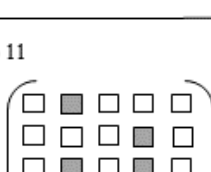
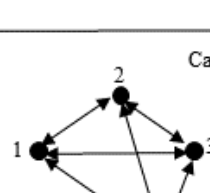
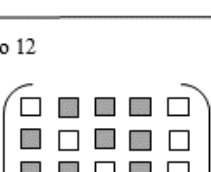
O número de nós representa a quantidade de compartimentos do modelo. O peso dos arcos representa o valor da taxa de transferência entre os compartimentos e suas respectivas frações. A partir do diagrama de um grafo direcionado podemos obter a sua matriz de adjacência, formada pelos valores das frações e das taxas de transferência entre os compartimentos e, então, obter os coeficientes da matriz do sistema de equações diferenciais.

Teremos algumas restrições quanto as dinâmicas compartimentais aplicadas à Dosimetria Interna, por exemplo:

- i. Nenhum compartimento faz transferência para si mesmo (o que implica em todos os valores da diagonal principal da matriz de adjacência serem nulos);
- ii. O último compartimento será o compartimento de coleta e, portanto, não transfere para nenhum outro compartimento.

Na Tabela 2, temos um mapa que relaciona grafos, que representam algumas dinâmicas, e suas respectivas matrizes de adjacência, considerando 5 compartimentos. Essa representação pode ser feita para um modelo com n compartimentos. Para isso, faz-se necessário a compreensão do fenômeno que se deseja modelar, para que as principais dinâmicas que compõem o modelo completo sejam descritas.

Tabela 2: Representação, por grafos, de algumas dinâmicas para cinco compartimentos e suas respectivas matrizes de adjacência.

<p>Caso 01</p>  	<p>Caso 02</p>  
<p>Caso 03</p>  	<p>Caso 04</p>  
<p>Caso 05</p>  	<p>Caso 06</p>  
<p>Caso 07</p>  	<p>Caso 08</p>  
<p>Caso 09</p>  	<p>Caso 10</p>  
<p>Caso 11</p>  	<p>Caso 12</p>  

Consideramos 12 casos que representam as principais dinâmicas que podem ser observadas em uma modelagem compartimental.

No Caso 01, temos um sistema catenário [San13, SH51], isto é, cada compartimento recebe uma quantidade transferida do compartimento anterior imediato e transfere para o compartimento posterior

imediatos, como se fosse uma cadeia e o fluxo segue dessa forma, do primeiro ao último compartimento do sistema.

Nos demais casos, podemos observar que o sistema não é apenas catenário, pois há compartimentos que transferem quantidade para outros que não são antecessores ou sucessores imediatos. Por exemplo, no Caso 02, a quantidade contida no compartimento 1 é transferida para os compartimentos 2 e 3.

A partir do Caso 05 podemos observar uma dinâmica interessante que é a recirculação. Por exemplo, no Caso 05, uma fração da quantidade presente no compartimento 4 é transferida para o compartimento 5, que é o seu sucessor imediato, e o complemento é transferido para o compartimento 2, que, em algum momento, chega novamente para o compartimento 4.

Se considerarmos um modelo completo, aplicado à Dosimetria Interna, poderemos verificar que partes do sistema comportam-se de maneira similar a algumas das dinâmicas apresentadas na tabela 3.

Os coeficientes da matriz A, de modo geral, são quaisquer números complexos, mas, ao considerarmos um modelo compartimental aplicado à Dosimetria Interna, os coeficientes da matriz A serão números reais dados por

$$a_{i,j} = \begin{cases} -(\sum_{j=1, j \neq i}^n \lambda_{i,j}), & \text{se } i = j \\ \lambda_{i,j}, & \text{se } i \neq j \end{cases}, \text{ para } i = 1, 2, \dots, n, \quad (2.15)$$

onde $\lambda_{i,j}$ são elementos da matriz de adjacência, que é uma composição entre frações e taxas de transferência entre compartimentos, e a matriz A tem as seguintes propriedades:

- os elementos não-diagonais são não-negativos;
- os elementos diagonais são não-positivos;
- a soma de qualquer coluna, seja ela j-ésima, é o número não-positivo $-a_{j,0}$ [San13].

Essas propriedades são consequência das restrições da dinâmica que está sendo representada.

2.2.1. Impacto do Erro nos Valores dos Coeficientes de A

Para analisarmos o impacto causando por erros nos valores dos coeficientes da matriz A, vamos considerar o problema de valor inicial

$$\begin{cases} \frac{dq(t)}{dt} = f(t, q_1, \dots, q_n), & t \in I. \\ q(t_0) = q_0 \end{cases} \quad (2.16)$$

O problema (2.16) é dito bem-posto se atende às condições que o definem:

- i. Existe solução;
- ii. A solução é única;
- iii. A solução tem dependência contínua dos dados de entrada [Vel01].

Assim, os casos que envolvem modelagem compartimental, dados por (3), (4), (5) e (6) são problemas bem-postos. Podemos, então, considerar pequenas perturbações nas equações do problema ou em suas condições iniciais e isso implicará em pequenas mudanças na solução, isto é, para todo $\varepsilon > 0$, existe uma constante positiva $\kappa(\varepsilon)$ tal que, sempre que $|\varepsilon_0| < \varepsilon$ e $\delta(t)$ for contínua com $|\delta(t)| < \varepsilon$ em I , existe uma única solução $Q(t)$ para o problema [BF08]

$$\begin{cases} \frac{dQ(t)}{dt} = f(t, Q_1, \dots, Q_n) + \delta(t), & t \in I, \\ Q(t_0) = Q_0 + \varepsilon \end{cases} \quad (2.17)$$

com $|Q(t) - q(t)| < \kappa(\varepsilon)\varepsilon$, para $t \in I$ e o problema (2.17) é dito problema perturbado.

Vamos partir de representações mais simples e que compõem a dinâmica do modelo completo, escrevendo os elementos de A em potências de base 10, com ordens de grandeza semelhantes as do modelo aplicado, identificando quais são os arcos mais críticos, quando seus valores são permutados.

Para essa análise, utilizaremos a solução exata do problema e suas soluções perturbadas serão obtidas numericamente. Consideraremos variações de $\pm 20\%$ (escolha feita baseada no fato de que a precisão das estimativas de doses é da ordem de 20%) e $\pm 50\%$ nos valores dos parâmetros, de modo a identificar quais deles apresentam maior erro absoluto.

Esses valores, considerados parâmetros críticos, são aqueles que requerem cuidados, seja em sua obtenção e, principalmente, manipulação.

2.2.2. Impacto de Coeficientes de A em Função do Tempo

Ao considerarmos coeficientes de A em função do tempo, temos sua interpretação do fenômeno modelado e, também, a sua interpretação matemática, na solução do sistema.

Um único coeficiente representado dessa forma pode ter implicações na solução do sistema, em relação aos autovalores da matriz que, a princípio, são reais e distintos, mas podem ser múltiplos. Além disso, se considerarmos uma taxa de transferência de i para j dada por $\lambda_{i,j}(t)$, não apenas os compartimentos i e j serão impactados, mas, também, seus compartimentos vizinhos e, até mesmo a dinâmica que está sendo representada.

O modelo aplicado propõe apenas o uso de parâmetros constantes, mas podemos considerar parâmetros variáveis no tempo afim de estudar a consistência do modelo.

2.2.3. Coalescência de Compartimentos

A dinâmica de um modelo completo pode ser entendida como uma composição das principais dinâmicas observadas. Assim, ao considerarmos a dinâmica apresentada na Figura 6, podemos identificar algumas dinâmicas que a compõe, representadas na Tabela 2.

A partir de comportamentos observados nessas dinâmicas intermediárias, podemos fazer algumas considerações a respeito dos compartimentos envolvidos e propor algumas coalescências.

É importante verificar os arcos que partem e chegam de cada nó, para que a coalescência seja analisada e faça sentido ao modelo proposto.

2.2.4. Diferentes Tipos de Incorporação

Nos casos (3) e (5), temos $b(t) = 0$. Isso significa que o que entra em cada compartimento será dado pelo vetor de condições iniciais. Podem ser consideradas a ocorrência de uma incorporação única, mas também podemos considerar uma função que representa a quantidade incorporada durante um período de 8 horas (primeira terça parte do dia, por exemplo), por cinco dias, considerando a simulação de uma exposição ocupacional ou algo semelhante, representados pelos casos (4) e (6).

Capítulo 3

Resultados Numéricos

Neste capítulo apresentaremos os resultados numéricos obtidos para os casos das dinâmicas apresentados na Tabela 2, considerando variações de $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ nos valores dos parâmetros da modelagem além da inclusão de alguns parâmetros em função do tempo; o mesmo será feito para o modelo completo para o Urânio e também apresentaremos alguns parâmetros críticos em função do tempo, considerando uma incorporação única.

3.1. Resultados Obtidos para as Dinâmicas Estudadas

Conforme apresentado na Tabela 2, elencamos algumas dinâmicas representadas por um modelo com cinco compartimentos. No caso de um modelo n-compartimental, sua representação pode ser uma composição dessas representações. A seguir apresentaremos os resultados obtidos pelo Método de Rosenbrock 3-4, considerando $I = [0, 10 \ 000]$, precisão pré-fixada $\varepsilon = 1.0 \times 10^{-3}$ e o vetor de condições iniciais dado por $q_0 = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]^T$, considerando um *intake* agudo. Para as simulações considerando as variações, o arco em vermelho, na representação do grafo, indica qual foi o valor perturbado. Como há algumas semelhanças, nas dinâmicas, então apresentaremos os resultados mais significativos.

O tempo médio de processamento, para cada simulação dos modelos com cinco compartimentos, foi de 1.62 s. Os métodos numéricos descritos anteriormente foram implementados em C 11 e os algoritmos foram executados em uma máquina com processador Intel® Core™ i5 e Windows® 8 64-bit.

3.1.1. Simulações para o Caso 01

Os valores as taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}$, $\alpha_2 = 10^{-2}$, $\alpha_3 = 10^{-1}$ e $\alpha_4 = 10^1$.

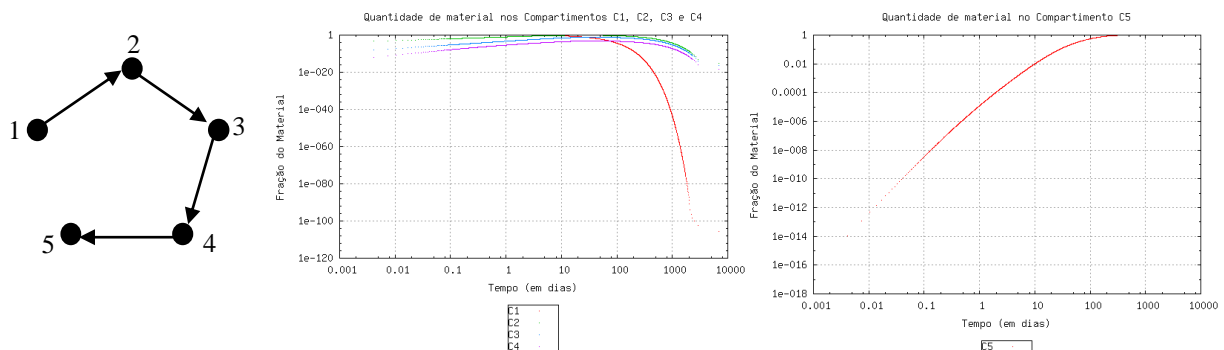
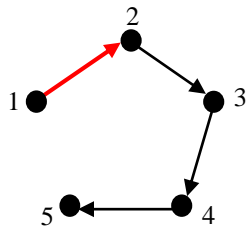


Figura 7: Grafo que representa a dinâmica do Caso 01 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Temos, na Figura 7, a representação de um sistema catenário. O compartimento de entrada é o nó 1 e a quantidade que entra é transferida para 2, que transfere para 3, e assim sucessivamente, até chegar no compartimento 5, considerando a quantidade de material que se acumula no mesmo. Para casos catenários não faz sentido, considerando sua modelagem, a retirada de um compartimento intermediário, pois isso não representaria a dinâmica.



Para o Caso 01, estamos considerando a variação de α_1 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

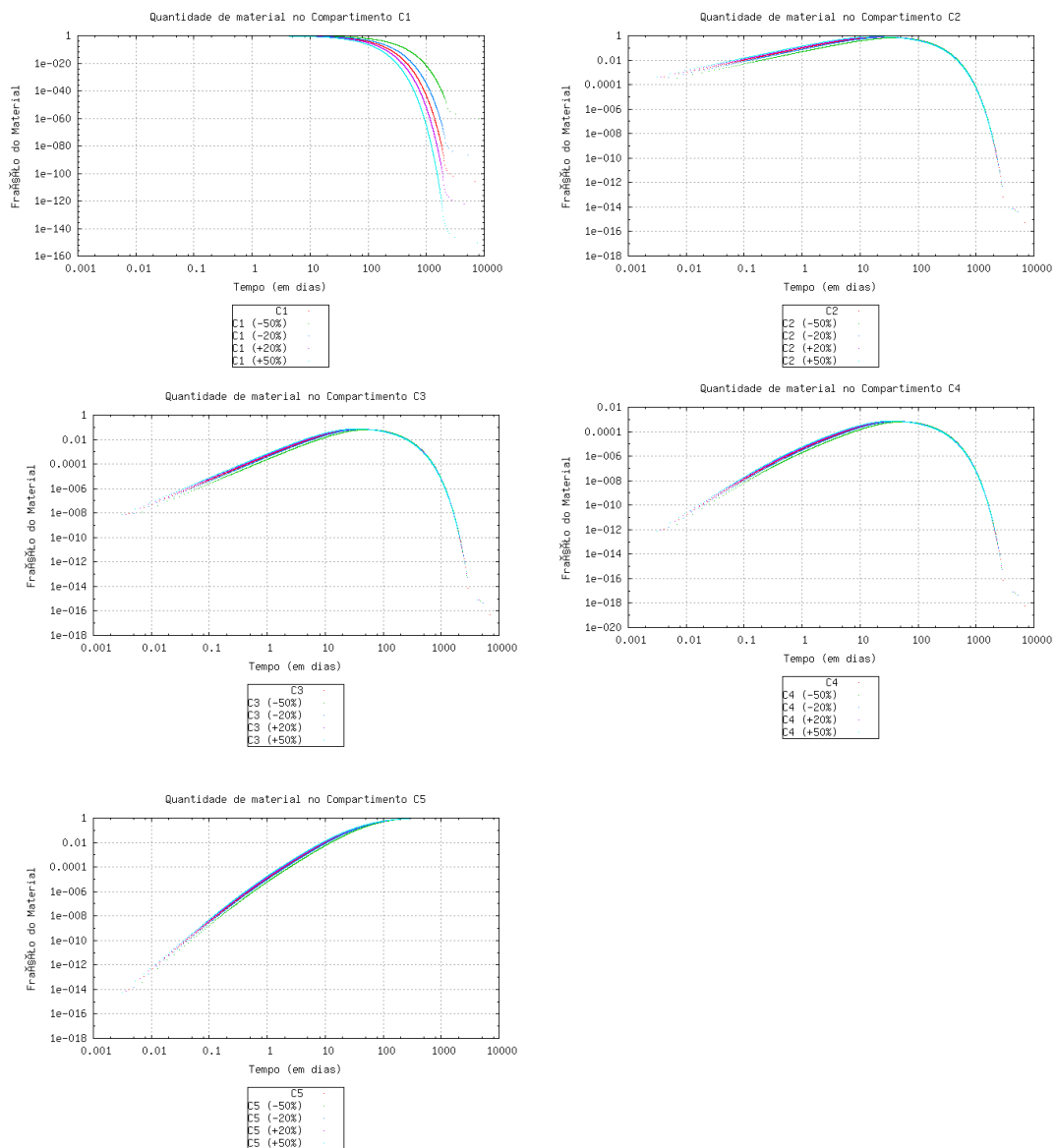
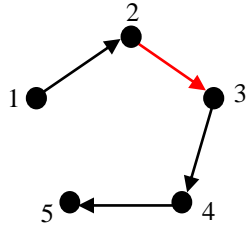


Figura 8: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 .

A dinâmica representada para a variação de α_1 é muito semelhante a de α_3 e α_4 . As alterações mais significativas ocorrem considerando as variações de α_2 .



Ainda para o Caso 01, estamos considerando a variação de α_2 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

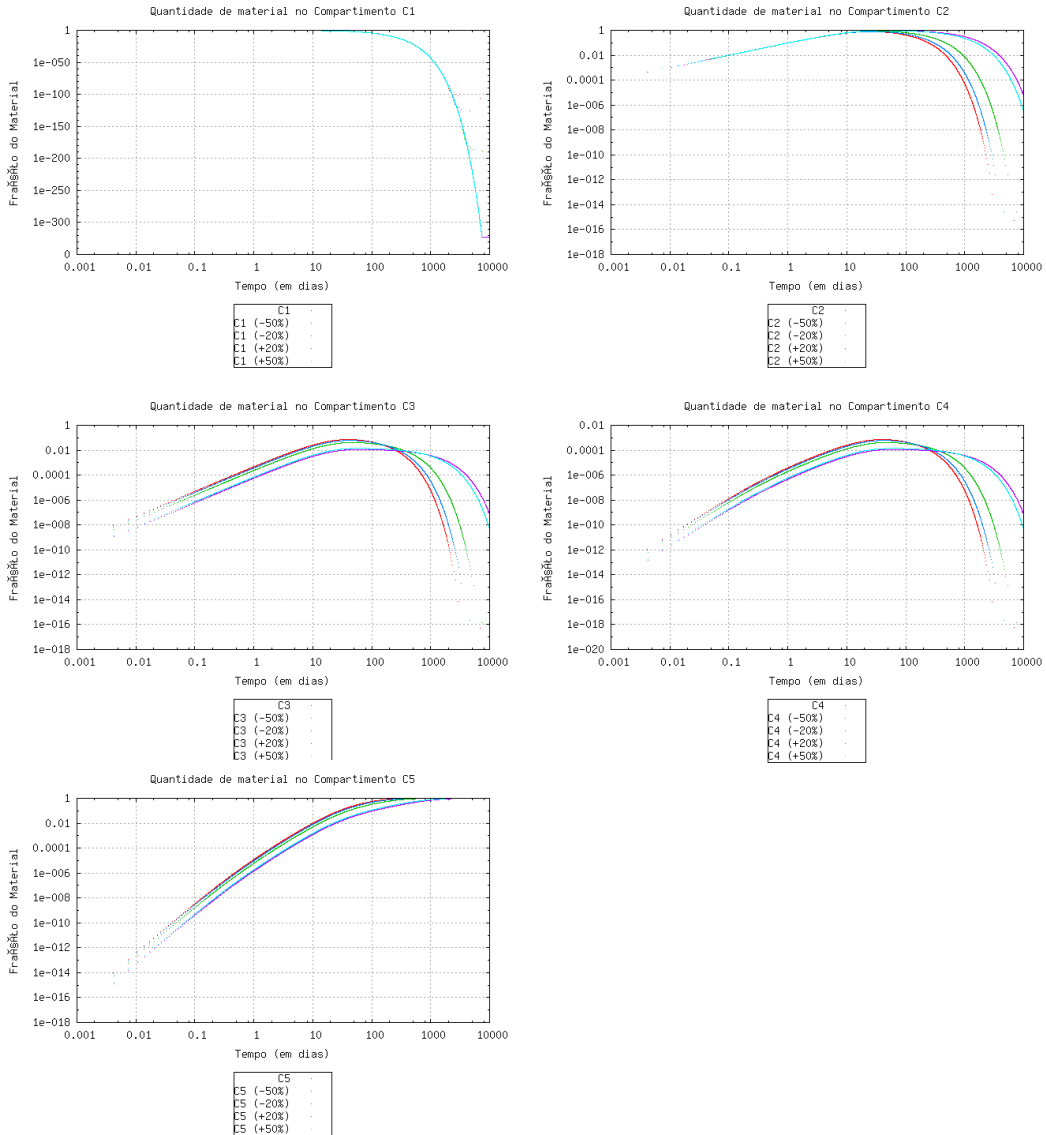


Figura 9: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2 .

No caso da variação de α_2 , as quantidades nos compartimentos 3 e 4 apresentam variação de comportamento.

3.1.2. Simulações para os Caso 02

Os valores as taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^2$, $\alpha_2 = 10^{-1}$, $\alpha_3 = 10^{-4}$, $\alpha_4 = 10^{-2}$, $\alpha_5 = 10^1$. Considerando o modelo completo apresentado na Figura 5, o compartimento 1 poder ser entendido como a parte onde as partículas encontram-se em seu estado original, o compartimento 2 corresponde a parte onde as partículas encontram-se em seu estado transformado, o compartimento 3, o sangue, o compartimento 4, o modelo sistêmico e o compartimento 5, o de coleta.

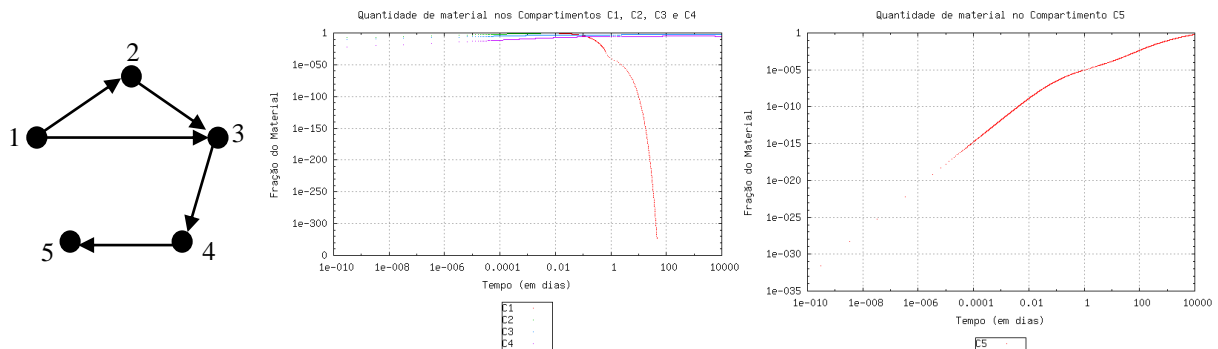
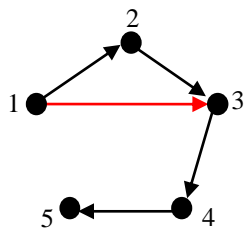


Figura 10: Grafo que representa a dinâmica do Caso 02 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Para este caso, comportamento da solução, considerando as variações de α_1 , α_2 e α_3 são bem semelhantes. Entretanto, a variação do parâmetro α_2 sugere uma discussão, uma vez que permite-nos conjecturar sobre a relevância do nó 2, no sistema, considerando a variação de α_2 em relação a α_1 e α_3 .



Para o Caso 02, estamos considerando a variação de α_2 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

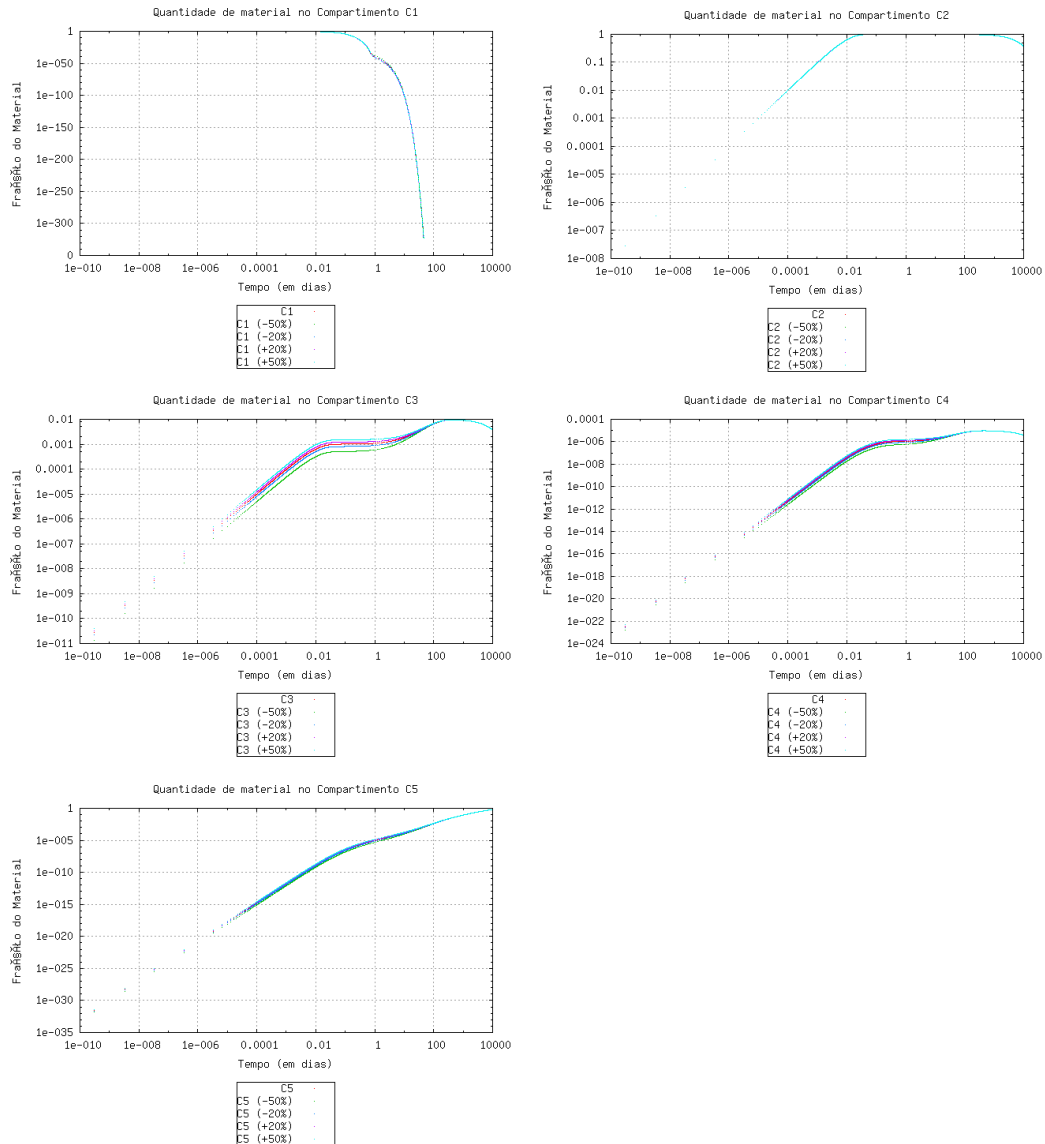
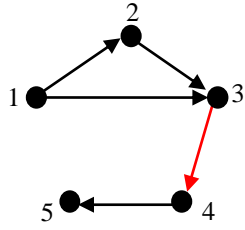


Figura 11: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2 .



Ainda para o Caso 02, estamos considerando a variação de α_4 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento. As dinâmicas, com variações de α_4 e α_5 , são muito semelhantes, então optamos por apresentar a variação para α_4 .

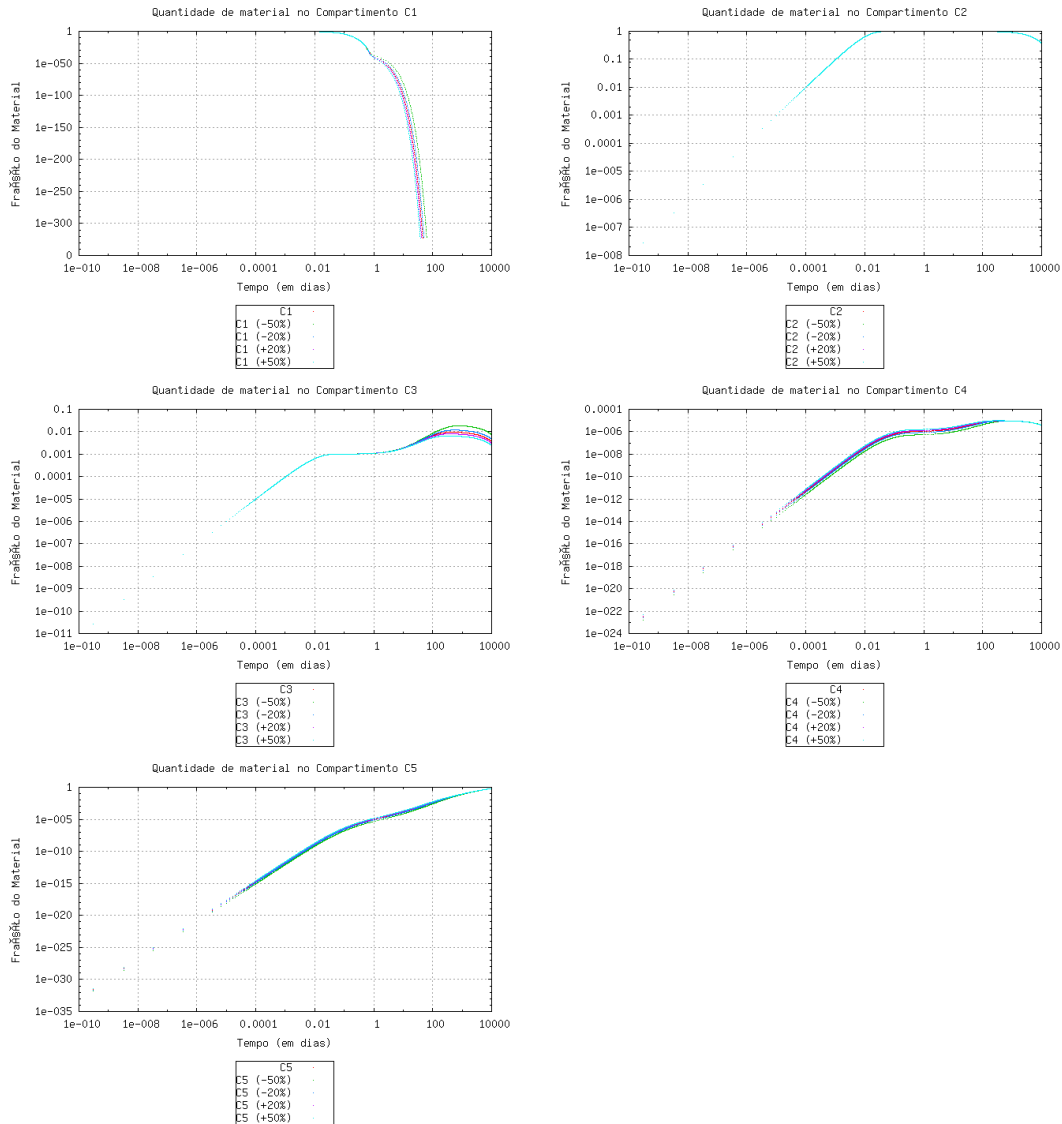


Figura 12: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_4 .

3.1.3. Simulações para os Casos 03 e 04

As dinâmicas representadas nos casos 03 e 04 são bem semelhantes, assim apresentaremos seus resultados juntos.

Os valores as taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}$, $\alpha_2 = 10^{-2}$, $\alpha_3 = 10^{-2}$, $\alpha_4 = 10^{-1}$ e $\alpha_5 = 10^1$.

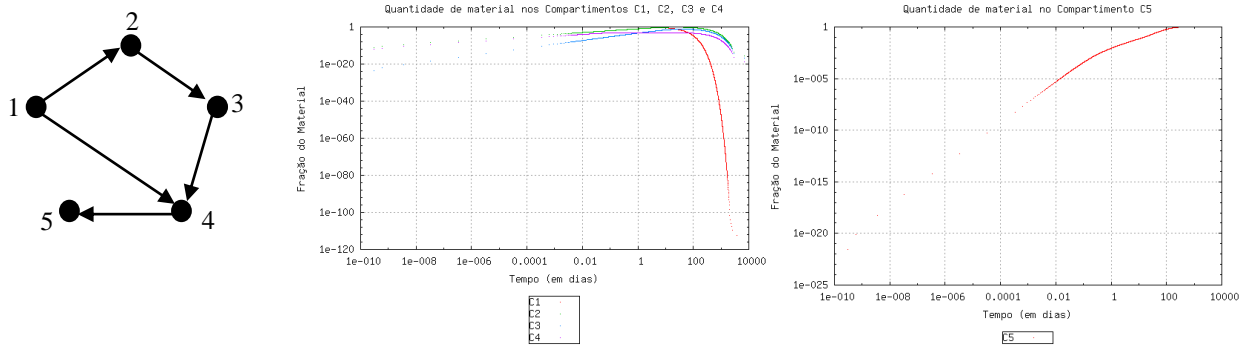


Figura 13: Grafo que representa a dinâmica do Caso 03 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Para o Caso 04, os valores as taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}$, $\alpha_2 = 10^{-2}$, $\alpha_3 = 10^{-3}$, $\alpha_4 = 10^{-2}$, $\alpha_5 = 10^{-2}$, $\alpha_6 = 10^1$.

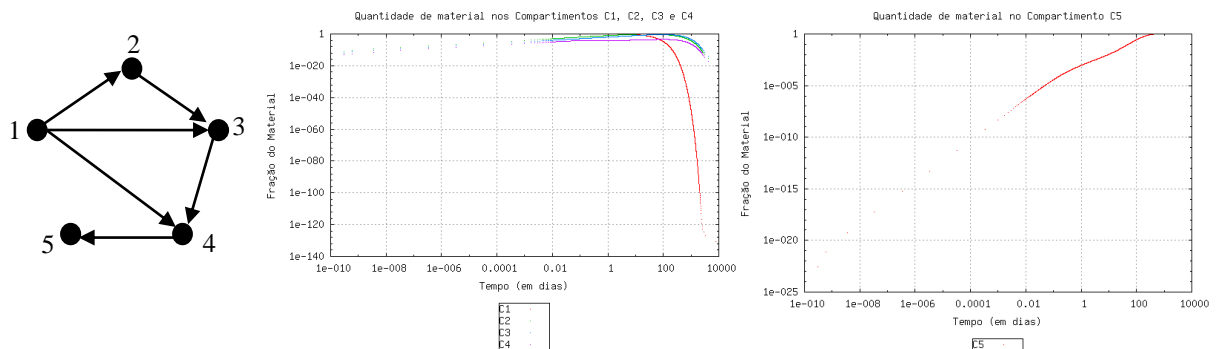
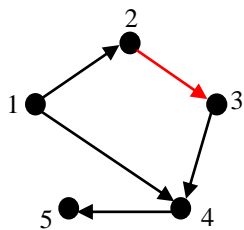


Figura 14: Grafo que representa a dinâmica do Caso 04 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.



Para o Caso 03, estamos considerando a variação de α_3 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

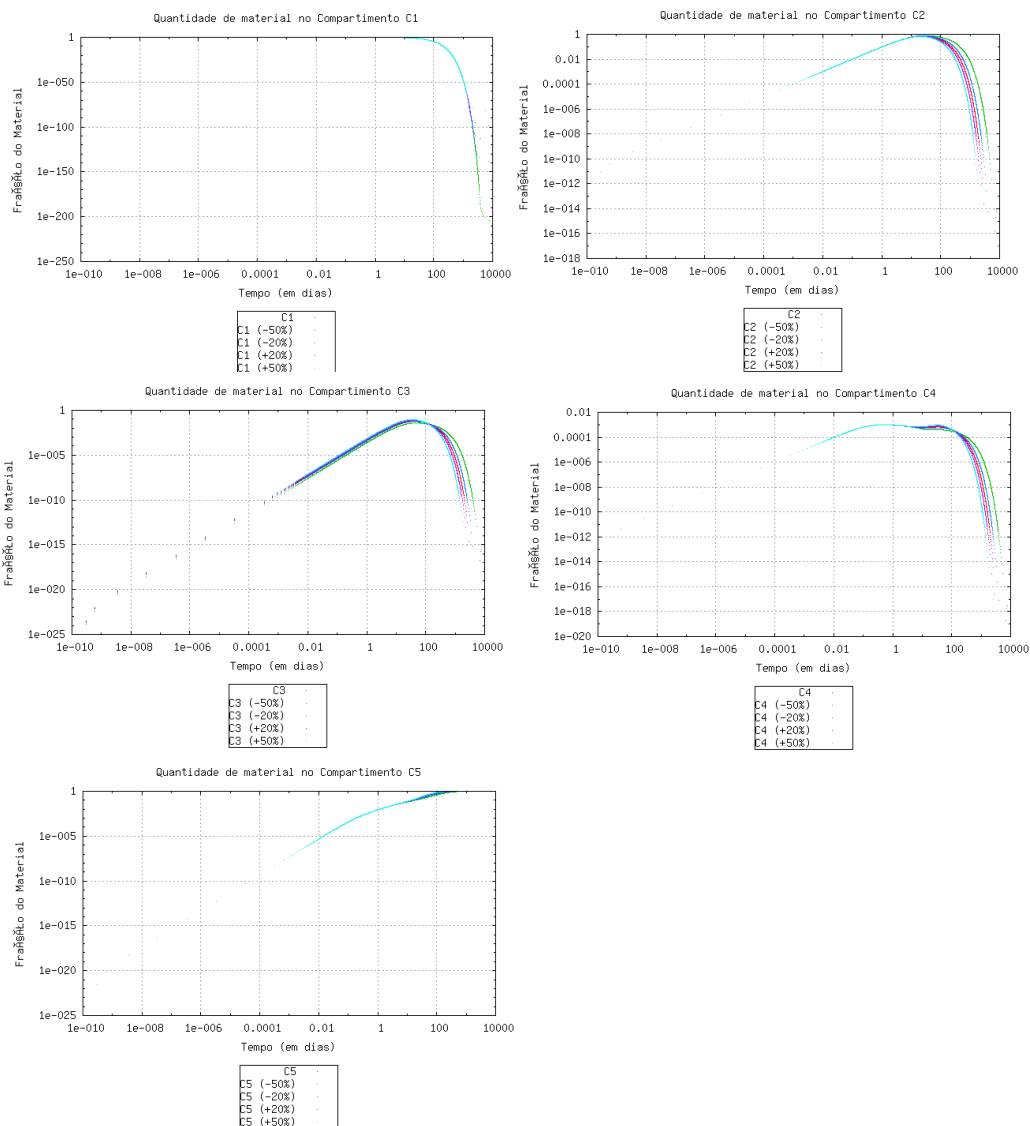
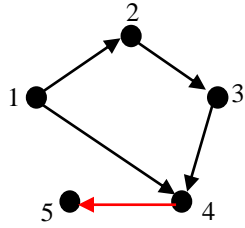


Figura 15: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3 , para o Caso 03.



Ainda para o Caso 03, estamos considerando a variação de α_5 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

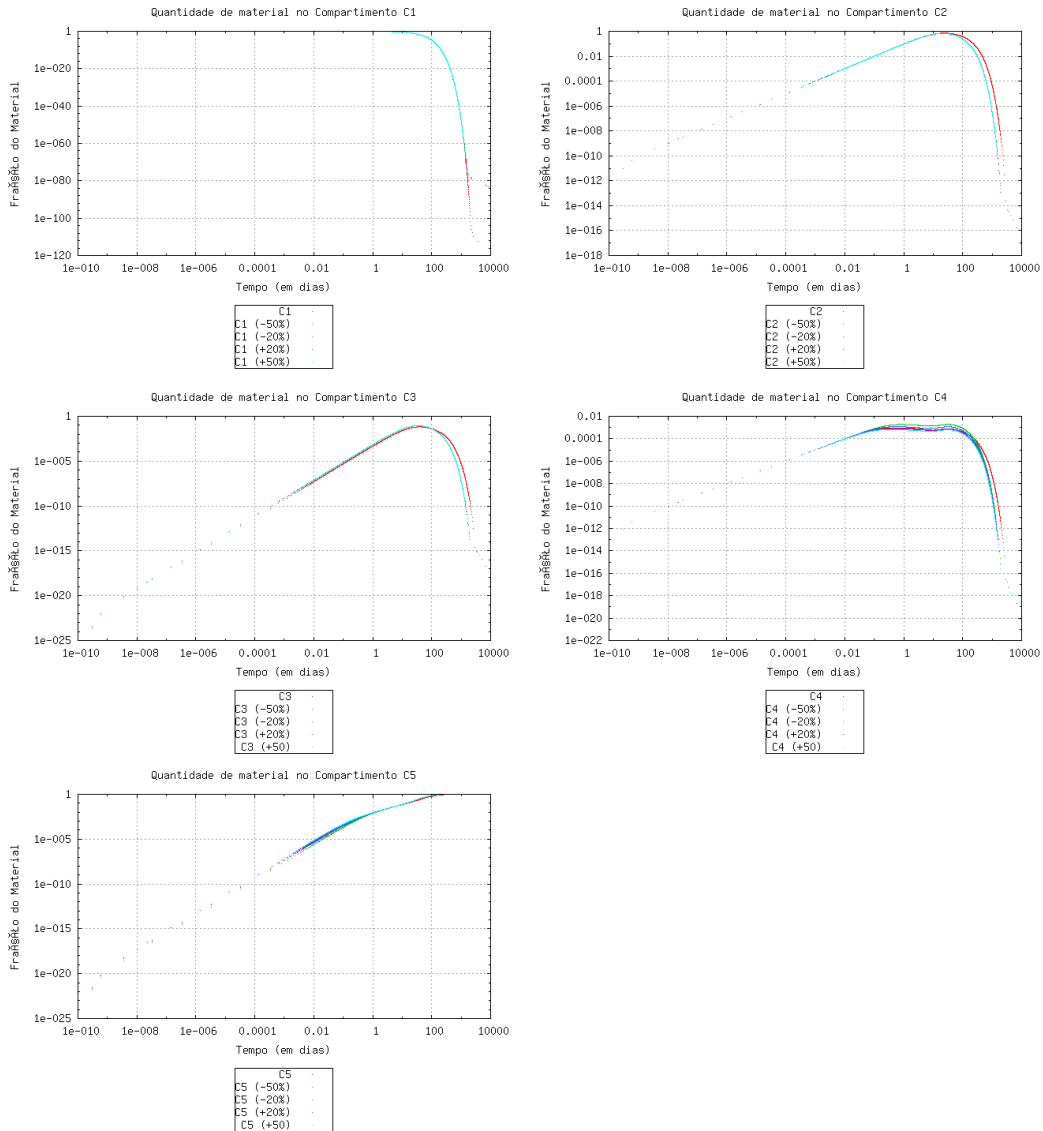
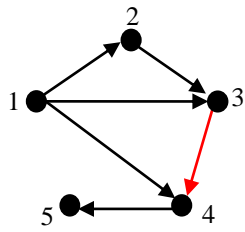


Figura 16: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_5 , para o Caso 03.



Para o Caso 04, estamos considerando a variação de α_5 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

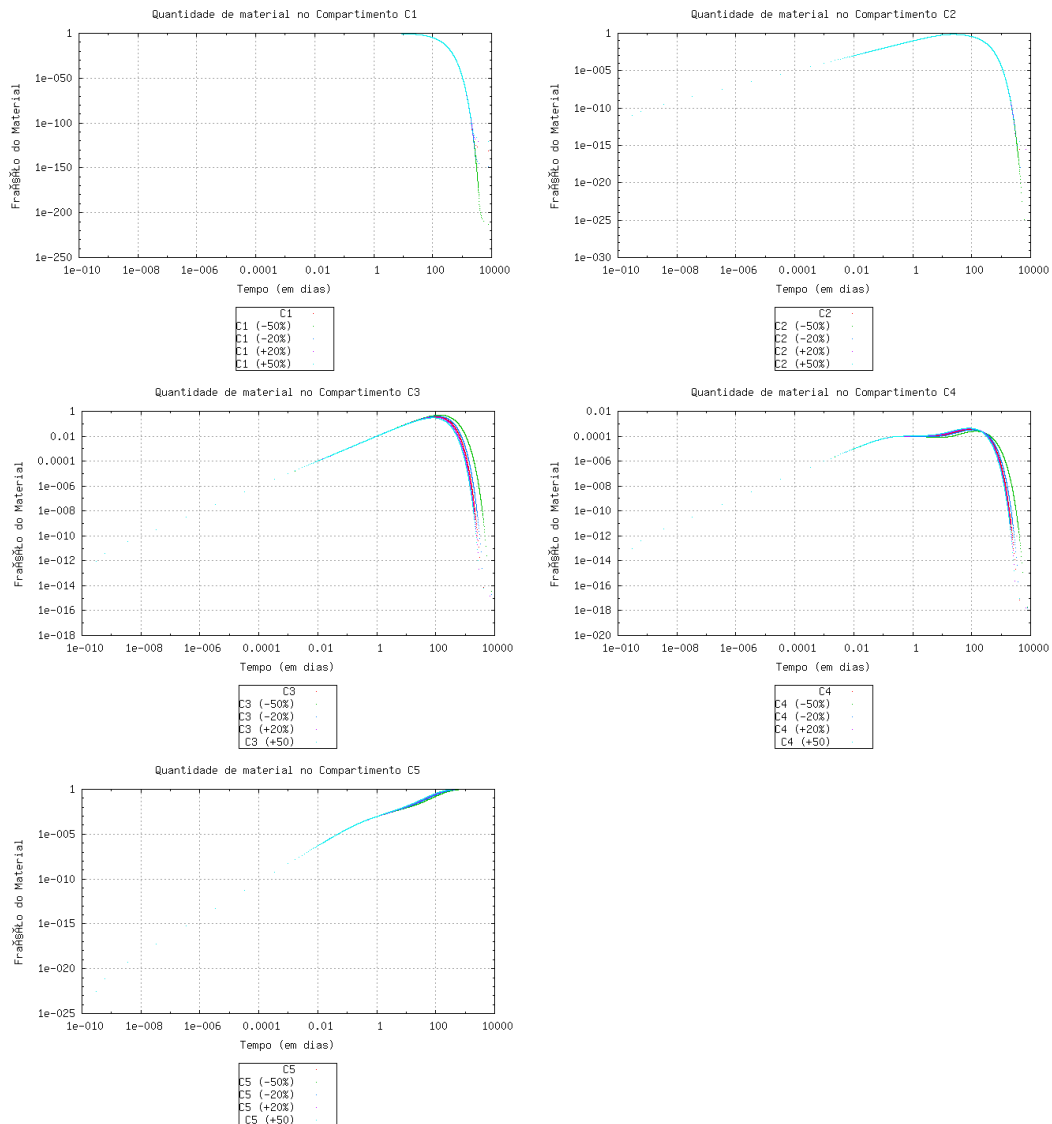


Figura 17: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_5 , para o Caso 04.

3.1.4. Simulações para o Caso 05

Os valores as taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-3}$, $\alpha_2 = 10^{-2}$, $\alpha_3 = 10^{-1}$, $\alpha_4 = 10^{-2}$ e $\alpha_5 = 10^1$.

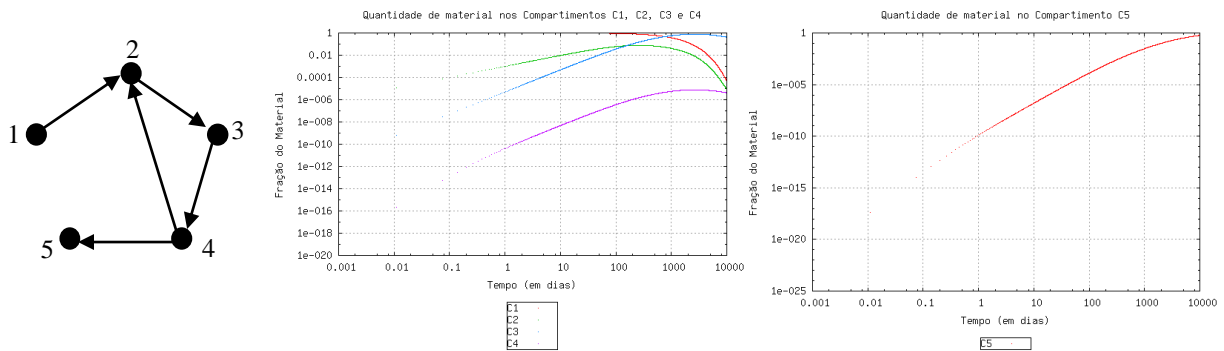
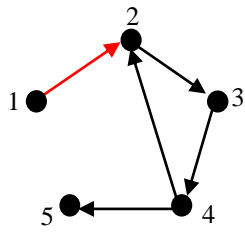


Figura 18: Grafo que representa a dinâmica do Caso 05 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

A partir do Caso 05 começamos a observar um fenômeno importante, da dinâmica, que é a recirculação. Neste caso, e em todo que apresenta recirculação, a fração da quantidade de material presente num compartimento é transferido para o seu sucessor e o complemento é transferido para um compartimento anterior, que não necessariamente o seu antecessor. Isso faz com que, em algum momento, essa quantidade retorne ao compartimento de transferência.



Para o Caso 05, estamos considerando a variação de α_1 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

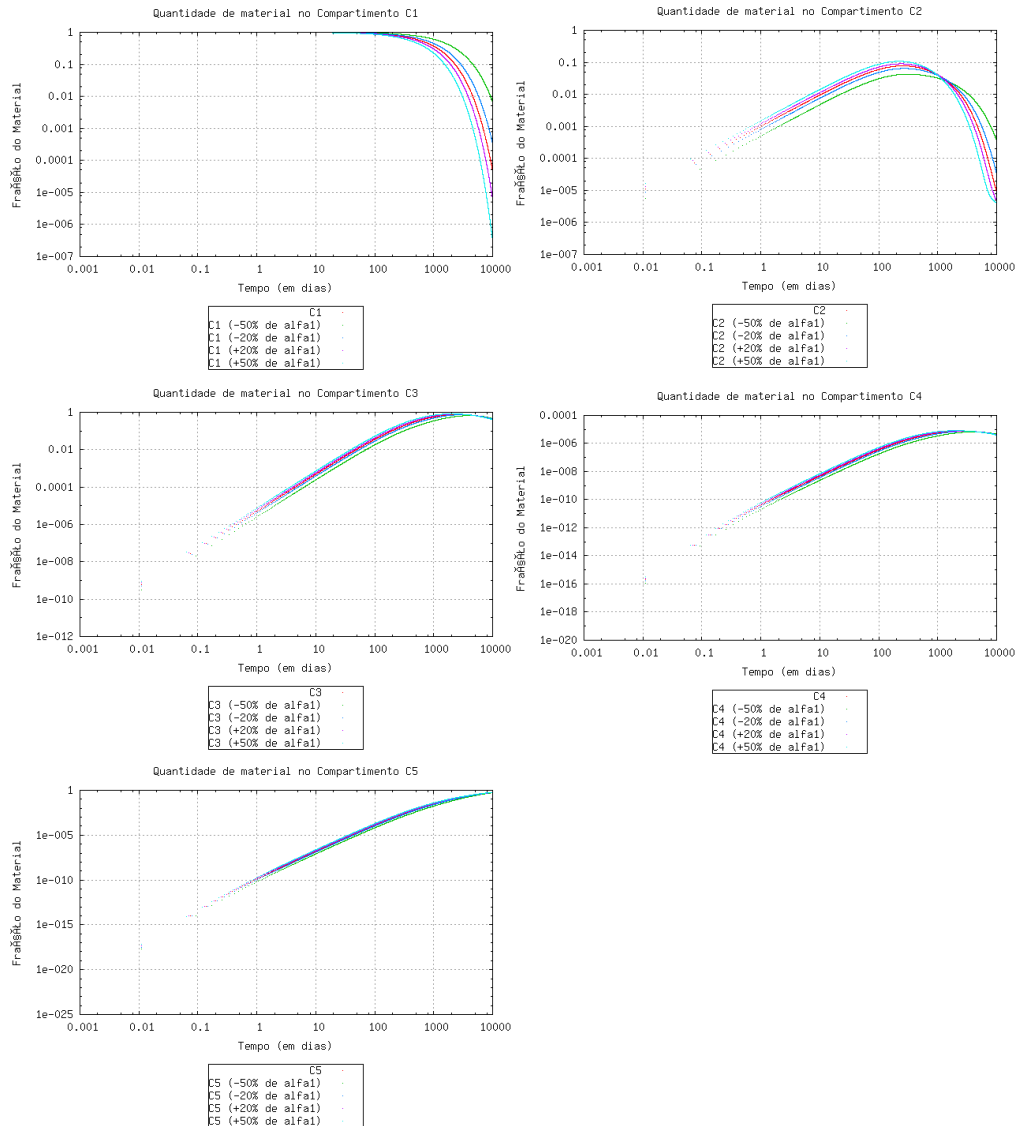
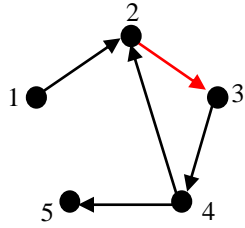


Figura 19: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 .



Ainda para o Caso 02, estamos considerando a variação de α_2 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

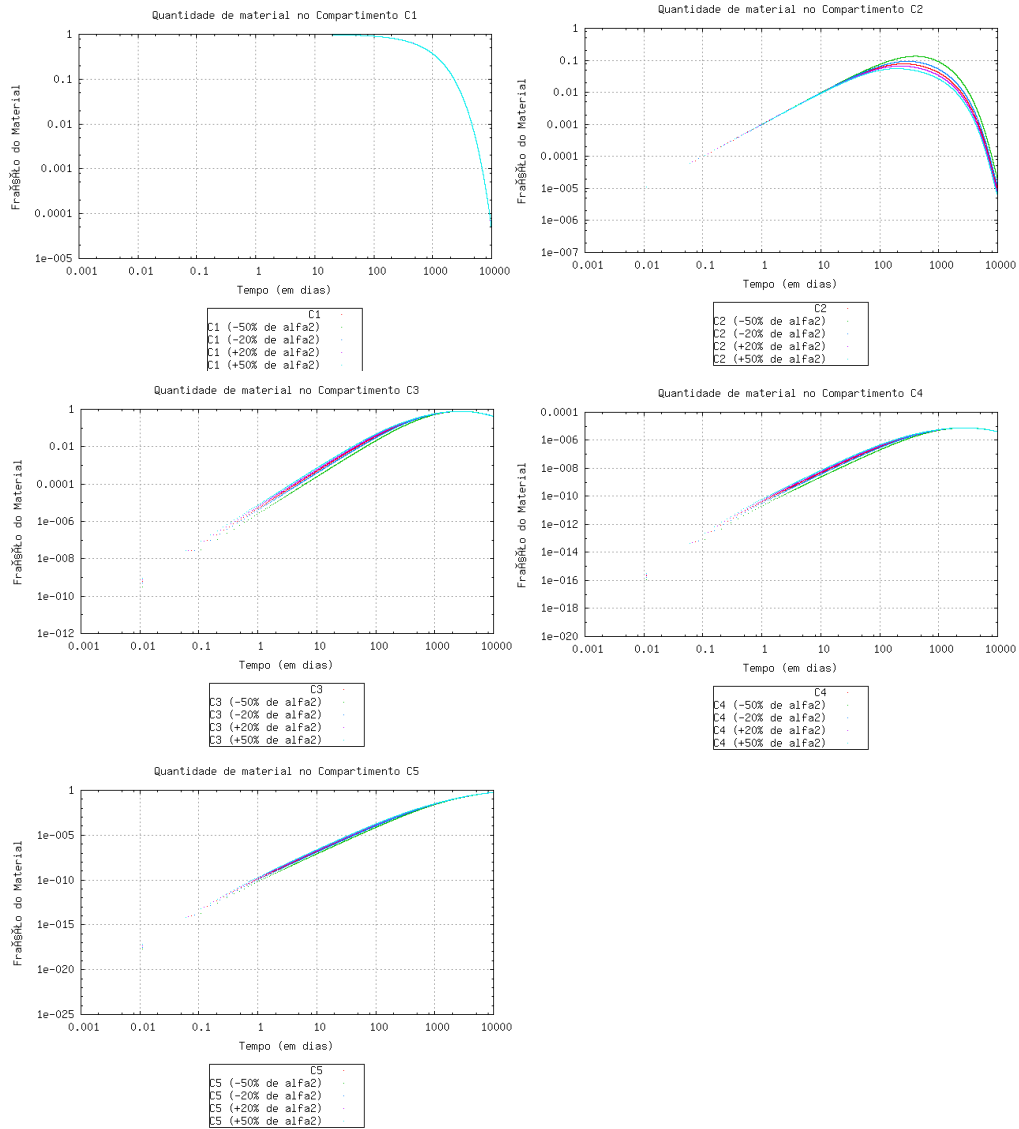


Figura 20: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2 .

3.1.5. Simulações para o Caso 06

Os valores das taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}$, $\alpha_2 = 10^{-2}$, $\alpha_3 = 10^{-3}$, $\alpha_4 = 10^{-4}$, $\alpha_5 = 10^{-2}$ e $\alpha_6 = 10^1$.

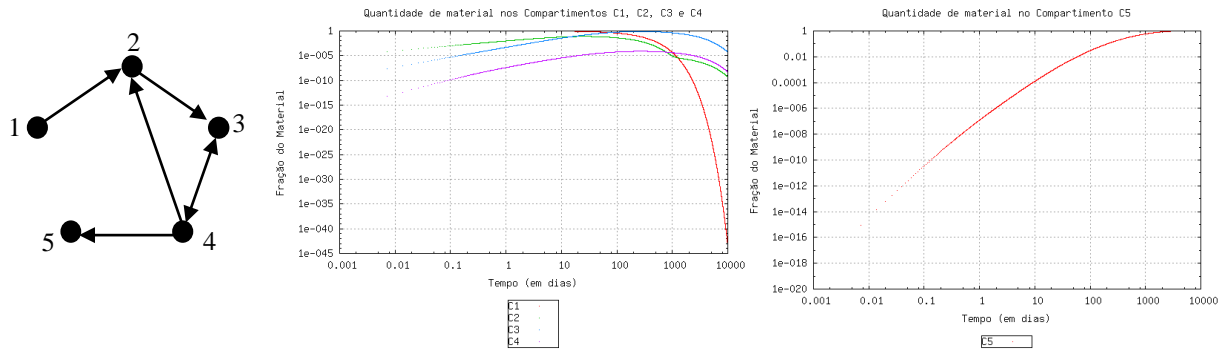
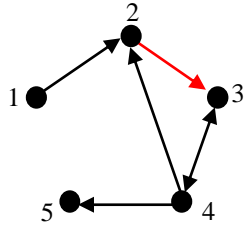


Figura 21: Grafo que representa a dinâmica do Caso 06 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Nesta dinâmica, observamos que uma fração do compartimento 4 é transferida para o seu sucessor imediato e o restante é distribuído, parte para o compartimento 2 e parte para o seu antecessor imediato.



Para o Caso 06, estamos considerando a variação de α_2 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

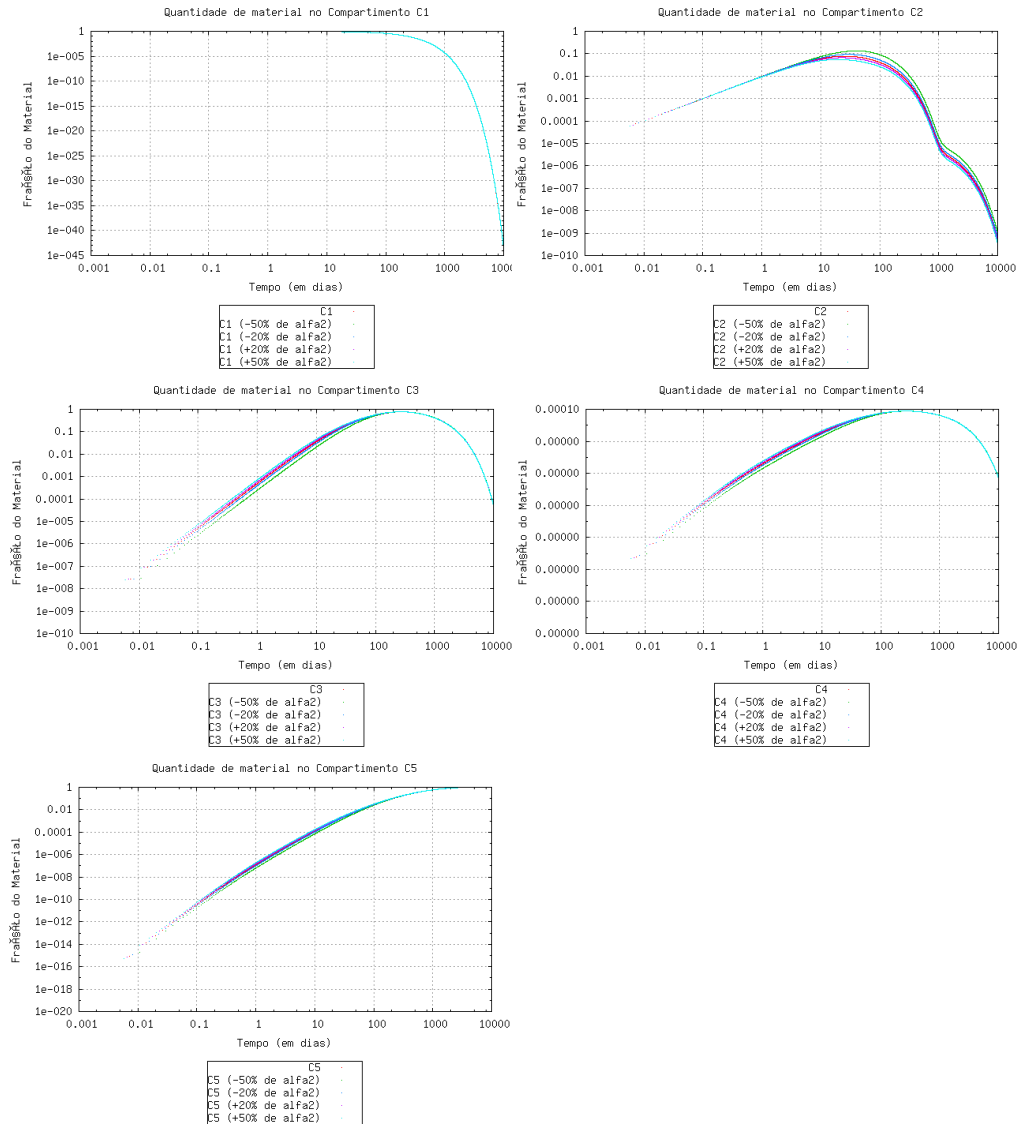
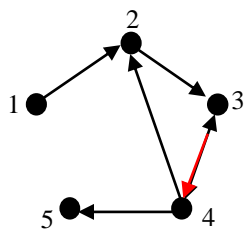


Figura 22: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2 .



Ainda para o Caso 06, estamos considerando a variação de α_3 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

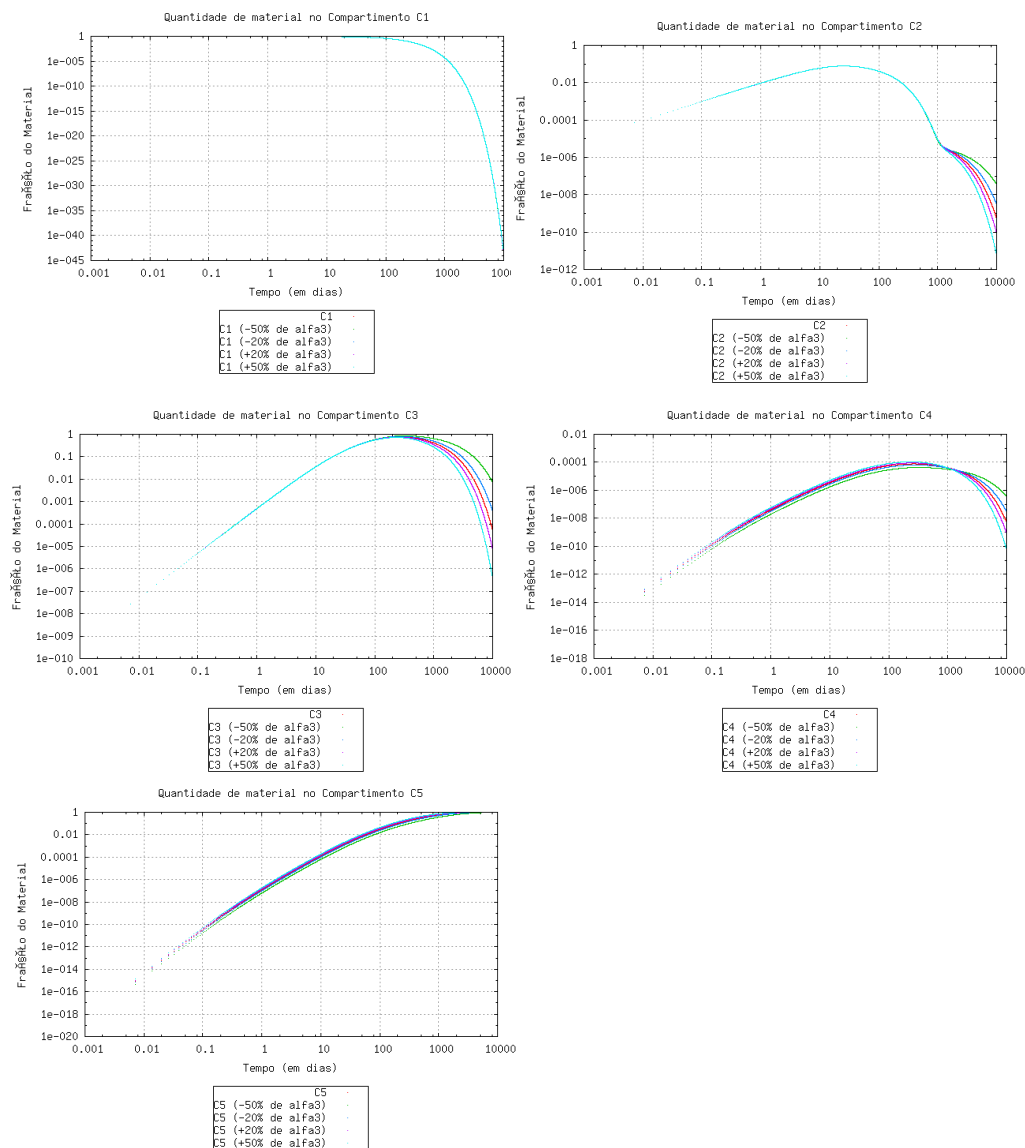


Figura 23: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3 .

3.1.6. Simulações para os Casos 07 e 08

As dinâmicas representadas nos casos 07 e 08 são bem semelhantes, assim apresentaremos seus resultados juntos.

Os valores das taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}$, $\alpha_2 = 10^{-2}$, $\alpha_3 = 10^{-1}$, $\alpha_4 = 10^{-3}$, $\alpha_5 = 10^{-4}$, $\alpha_6 = 10^1$.

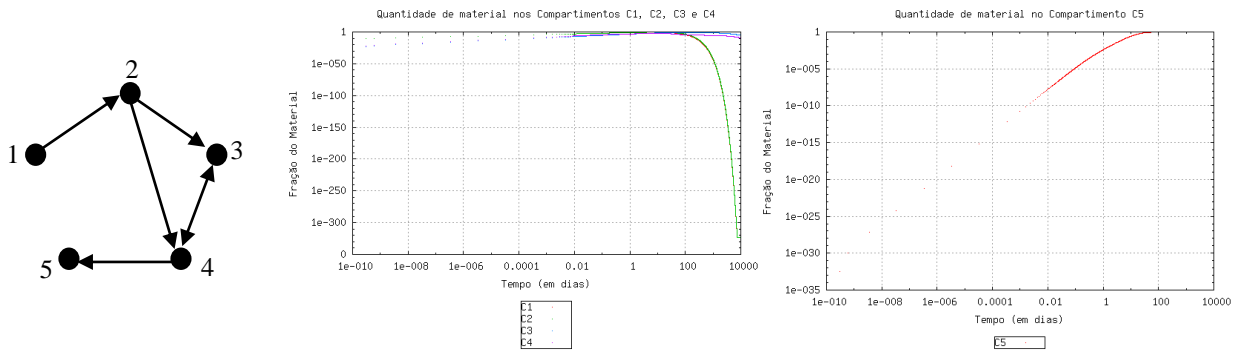


Figura 24: Grafo que representa a dinâmica do Caso 07 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Para o Caso 08, os valores das taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-3}$, $\alpha_2 = 10^{-1}$, $\alpha_3 = 10^{-2}$, $\alpha_4 = 10^{-2}$, $\alpha_5 = 10^{-3}$, $\alpha_6 = 10^{-2}$, $\alpha_7 = 10^1$.

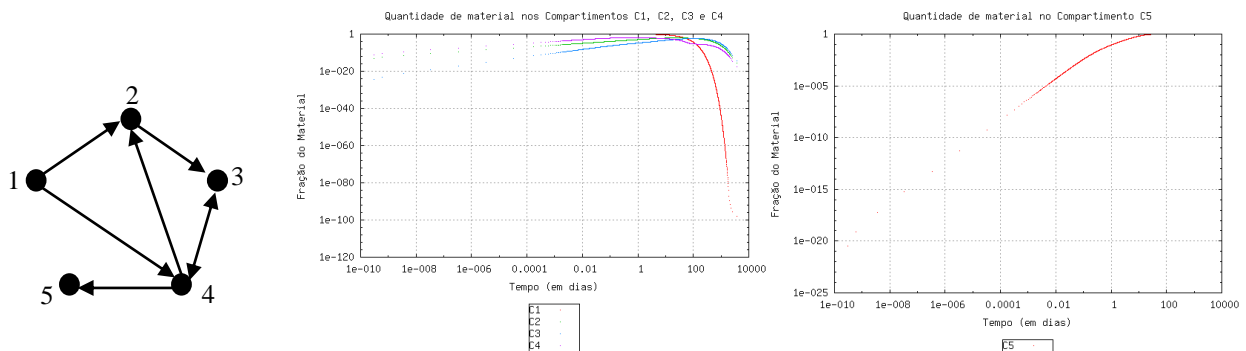
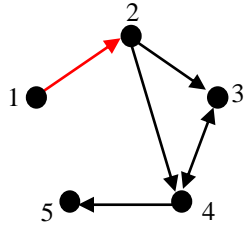


Figura 25: Grafo que representa a dinâmica do Caso 08 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.



Para o Caso 07, estamos considerando a variação de α_1 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

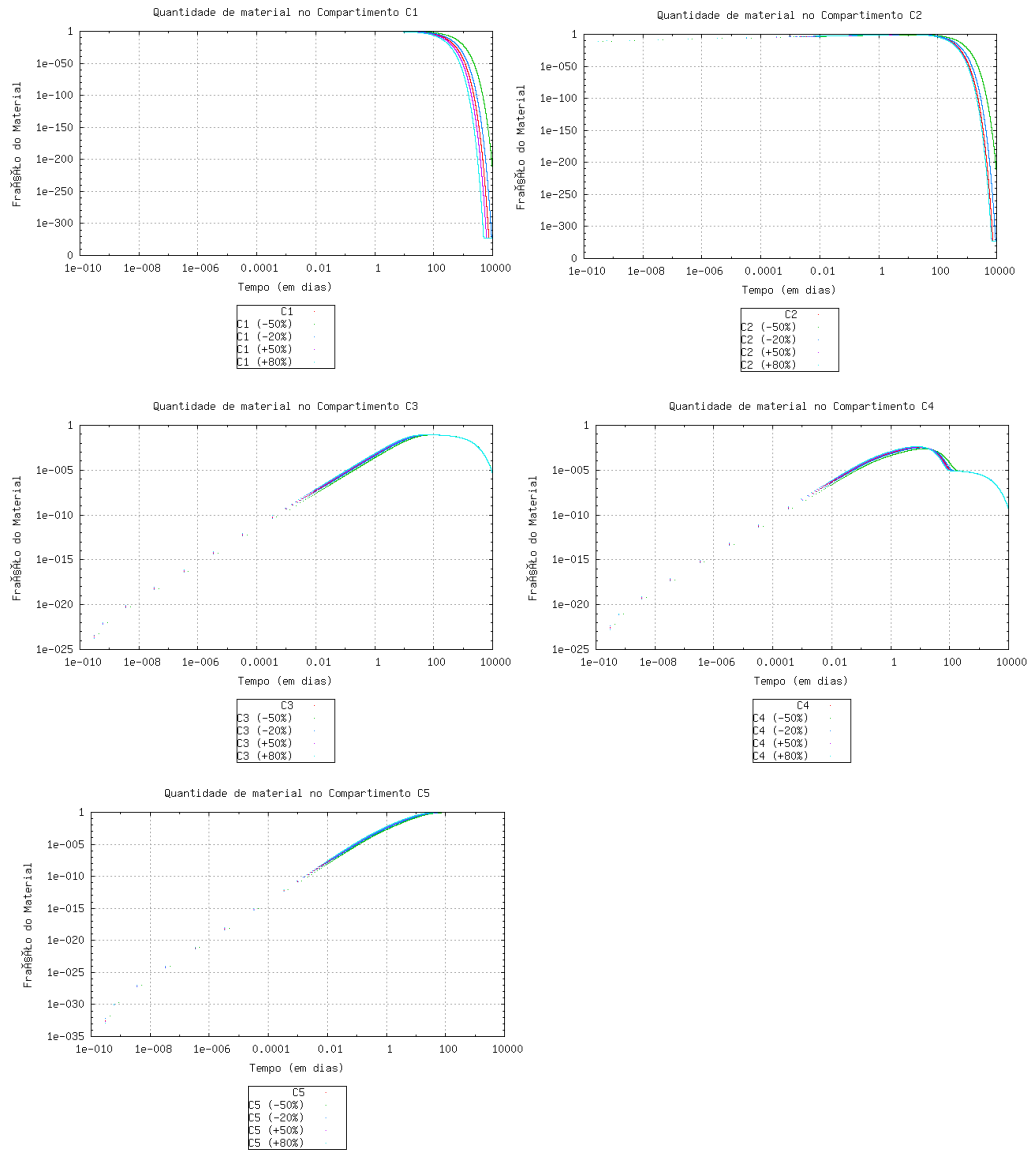
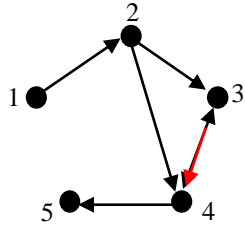


Figura 26: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 07.



Ainda para o Caso 07, estamos considerando a variação de α_4 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

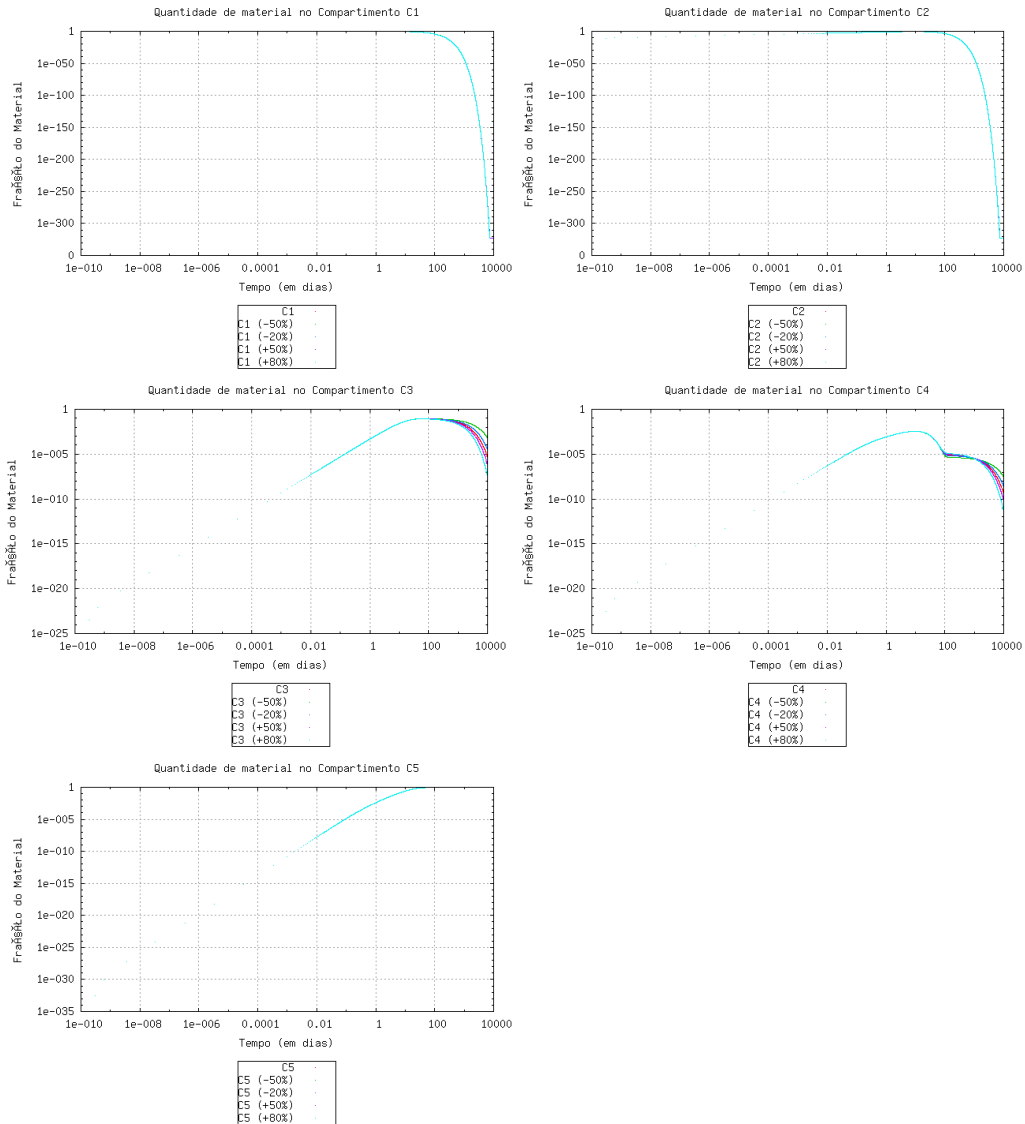
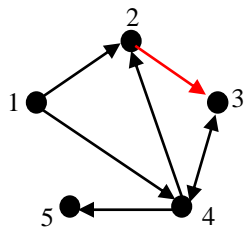


Figura 27: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_4 , para o Caso 07.



Para o Caso 08, estamos considerando a variação de α_3 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

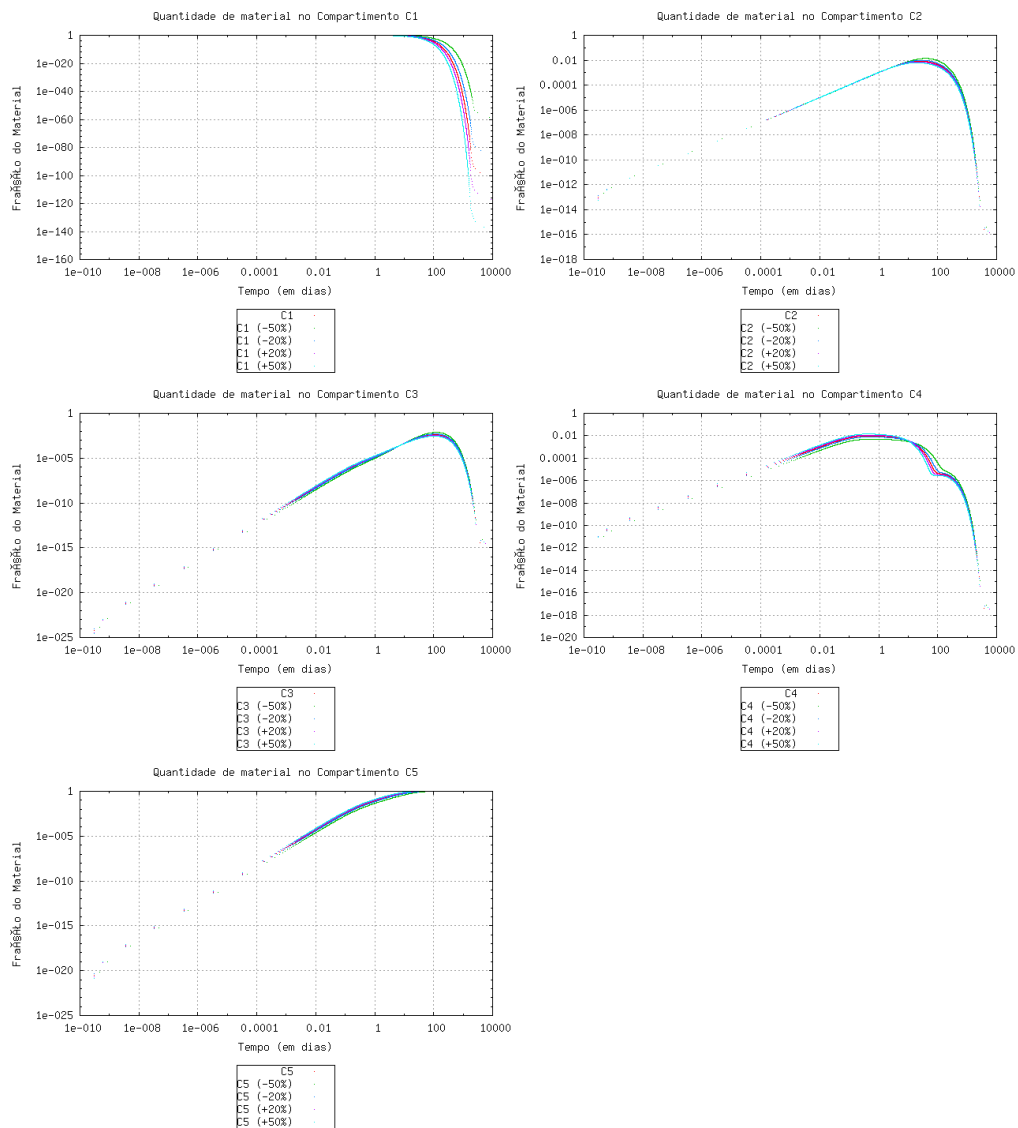


Figura 28: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3 , para o Caso 08.

3.1.7. Simulações para os Casos 09 e 10

As dinâmicas representadas nos casos 09 e 10 são bem semelhantes, assim apresentaremos seus resultados juntos.

Os valores das taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}, \alpha_2 = 10^{-2}, \alpha_3 = 10^{-2}, \alpha_4 = 10^{-3}, \alpha_5 = 10^{-3}, \alpha_6 = 10^{-4}$ e $\alpha_7 = 10^1$.

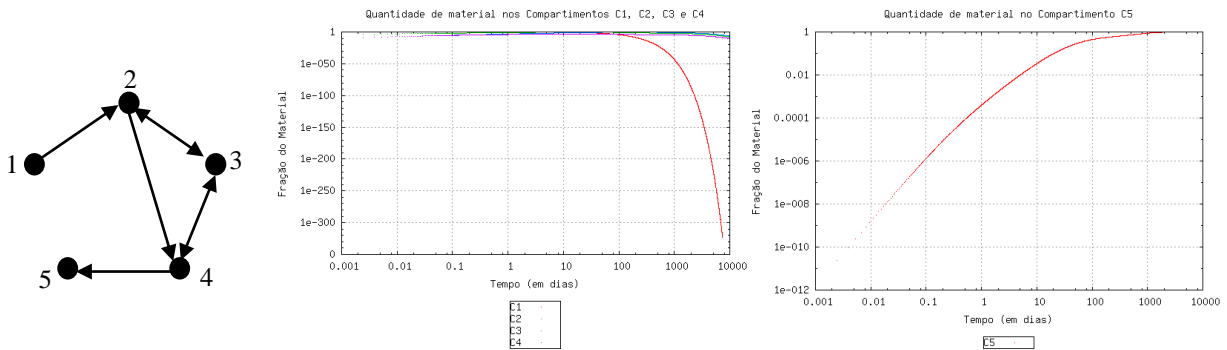


Figura 29: Grafo que representa a dinâmica do Caso 09 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Para o Caso 10, os valores das taxas de transferência são $10^{-1}, \alpha_2 = 10^{-2}, \alpha_3 = 10^{-2}, \alpha_4 = 10^{-3}, \alpha_5 = 10^{-4}, \alpha_6 = 10^{-2}$ e $\alpha_7 = 10^1$.

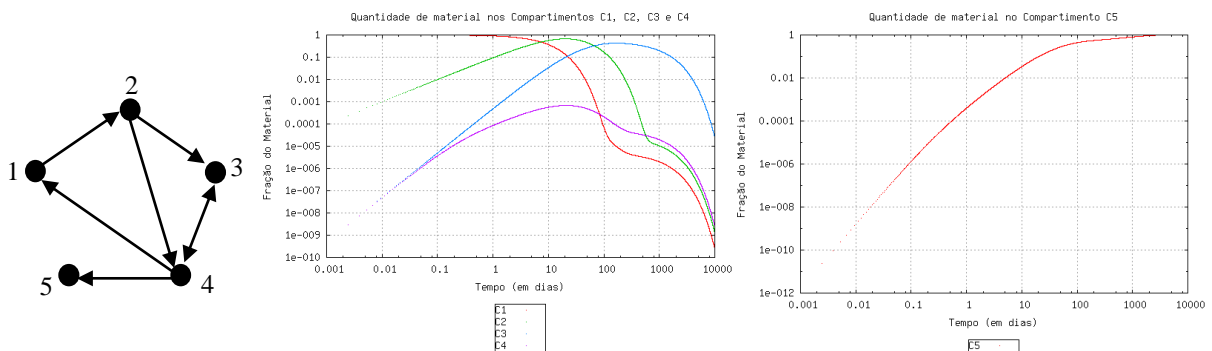
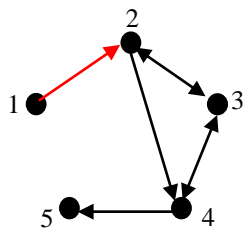


Figura 30: Grafo que representa a dinâmica do Caso 10 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.



Para o Caso 09, estamos considerando a variação de α_1 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

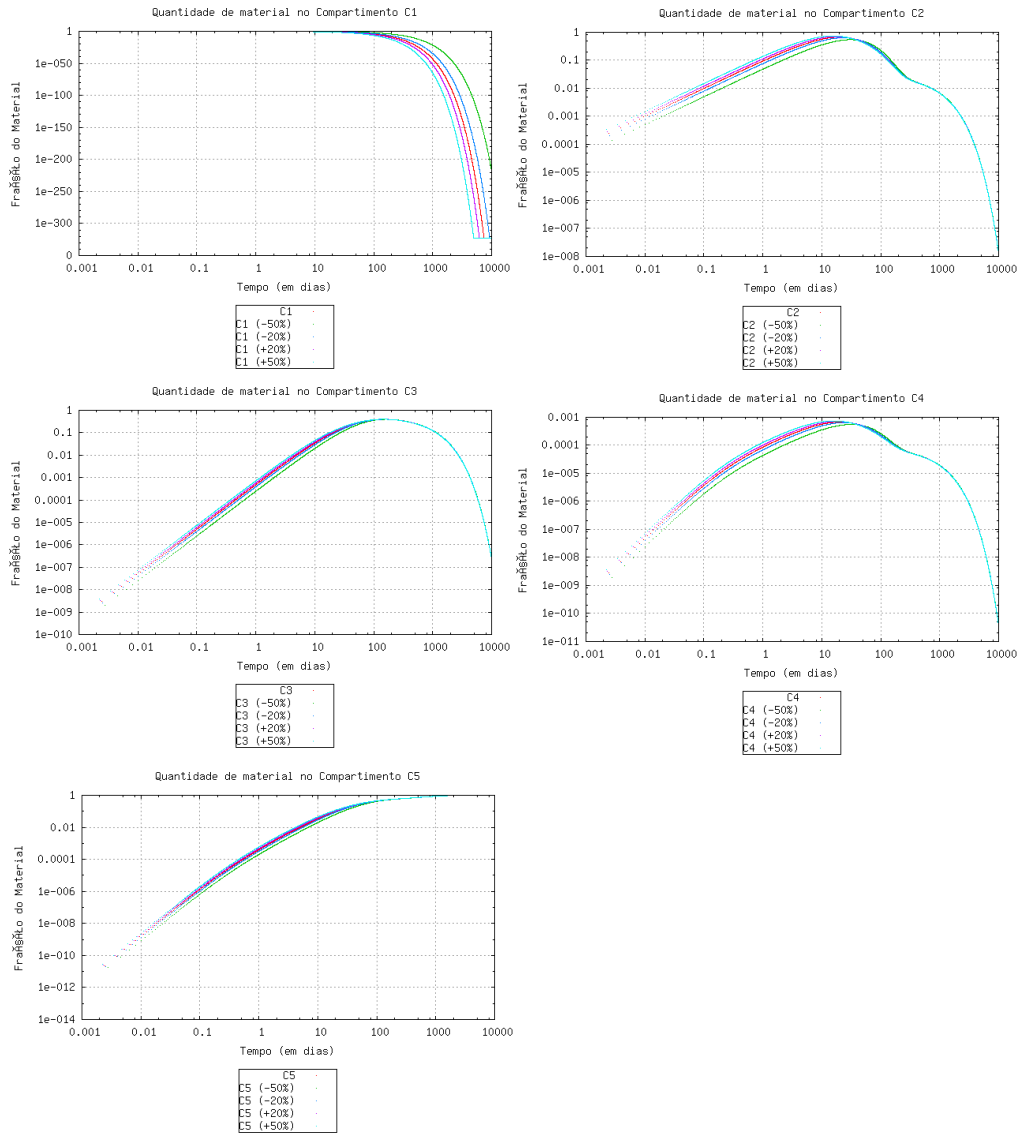
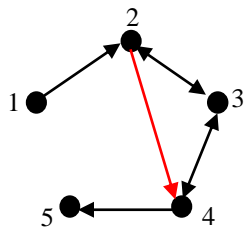


Figura 31: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 09.



Ainda para o Caso 09, estamos considerando a variação de α_3 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

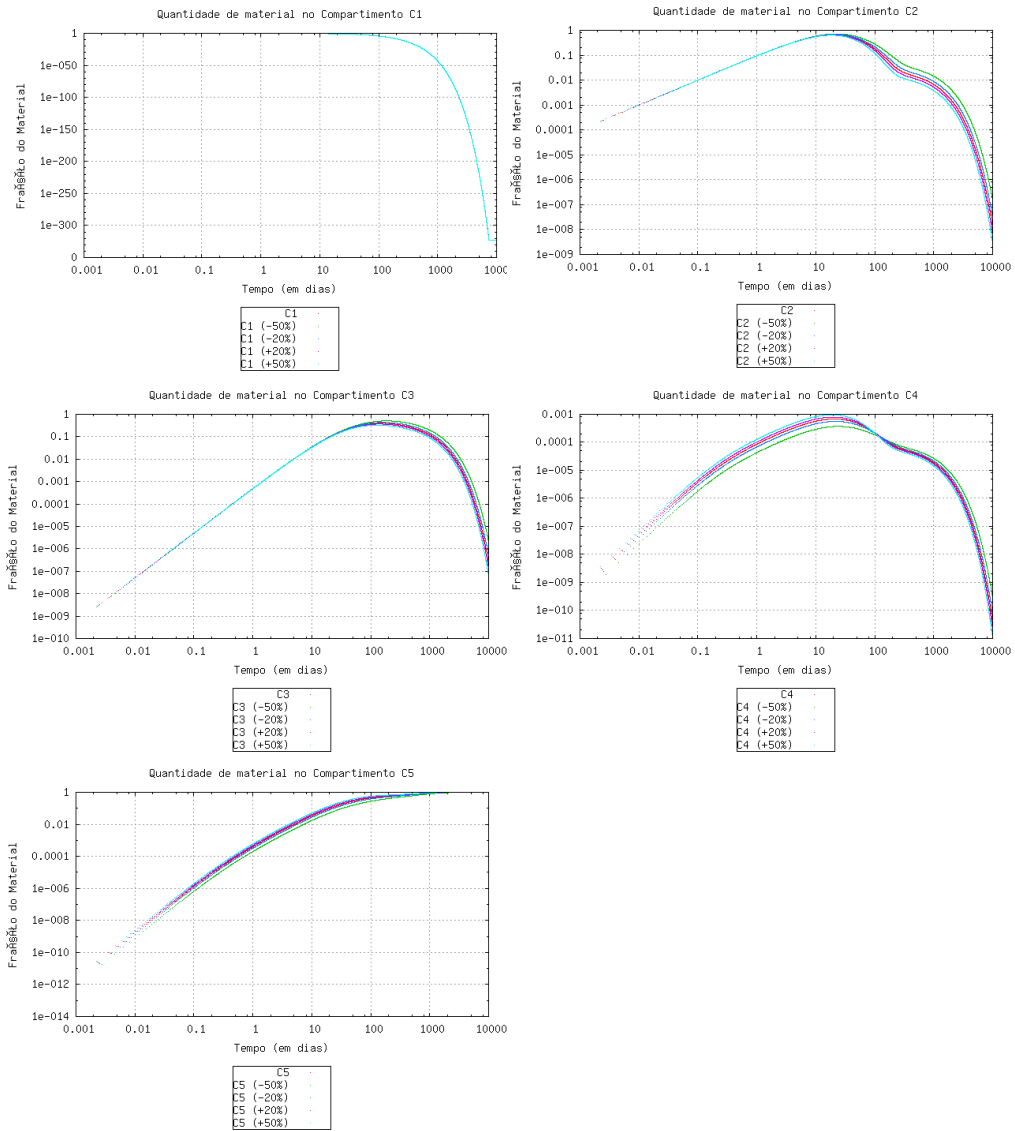
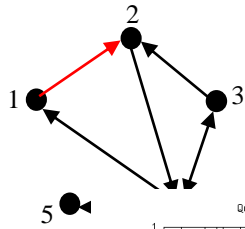


Figura 32: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_3 , para o Caso 09.



Para o Caso 10, estamos considerando a variação de α_1 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

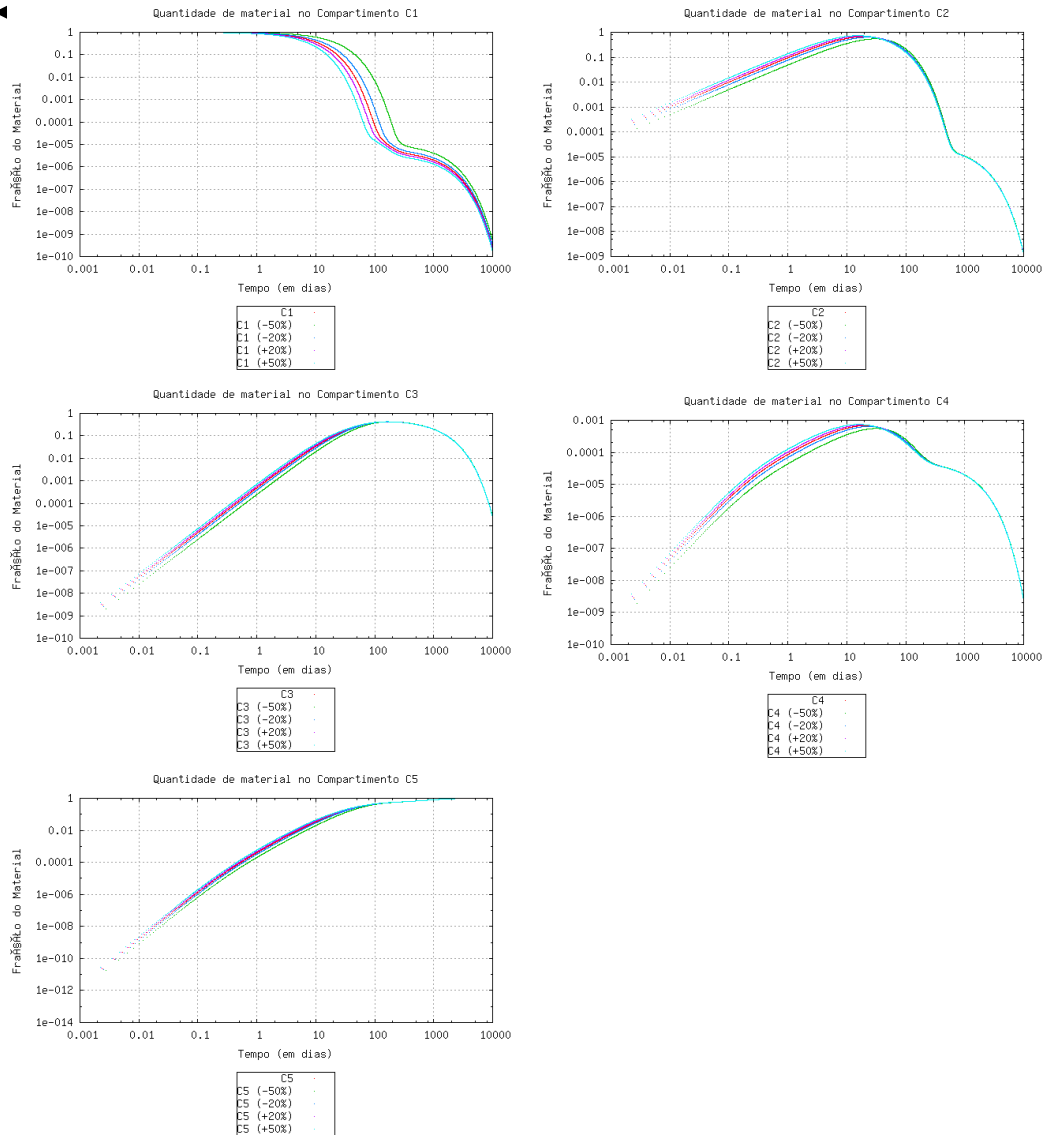


Figura 33: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 10.

3.1.8. Simulações para o Caso 11

Os valores das taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-2}$, $\alpha_2 = 10^{-3}$, $\alpha_3 = 10^{-2}$, $\alpha_4 = 10^{-1}$ e $\alpha_5 = 10^1$.

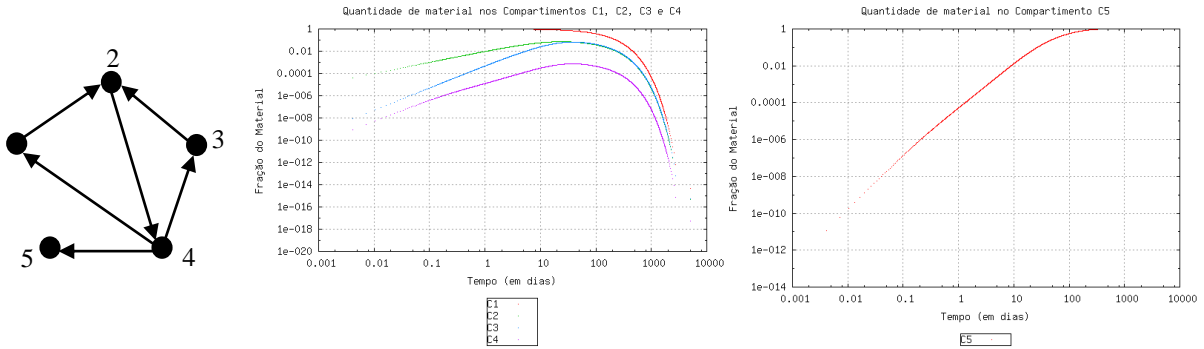
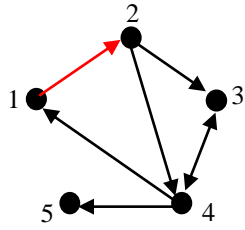


Figura 34: Grafo que representa a dinâmica do Caso 11 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.

Embora essa dinâmica apresente algumas recirculações, o comportamento das quantidades em cada compartimento se assemelha ao Caso 01.



Para o Caso 11, estamos considerando a variação de α_1 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

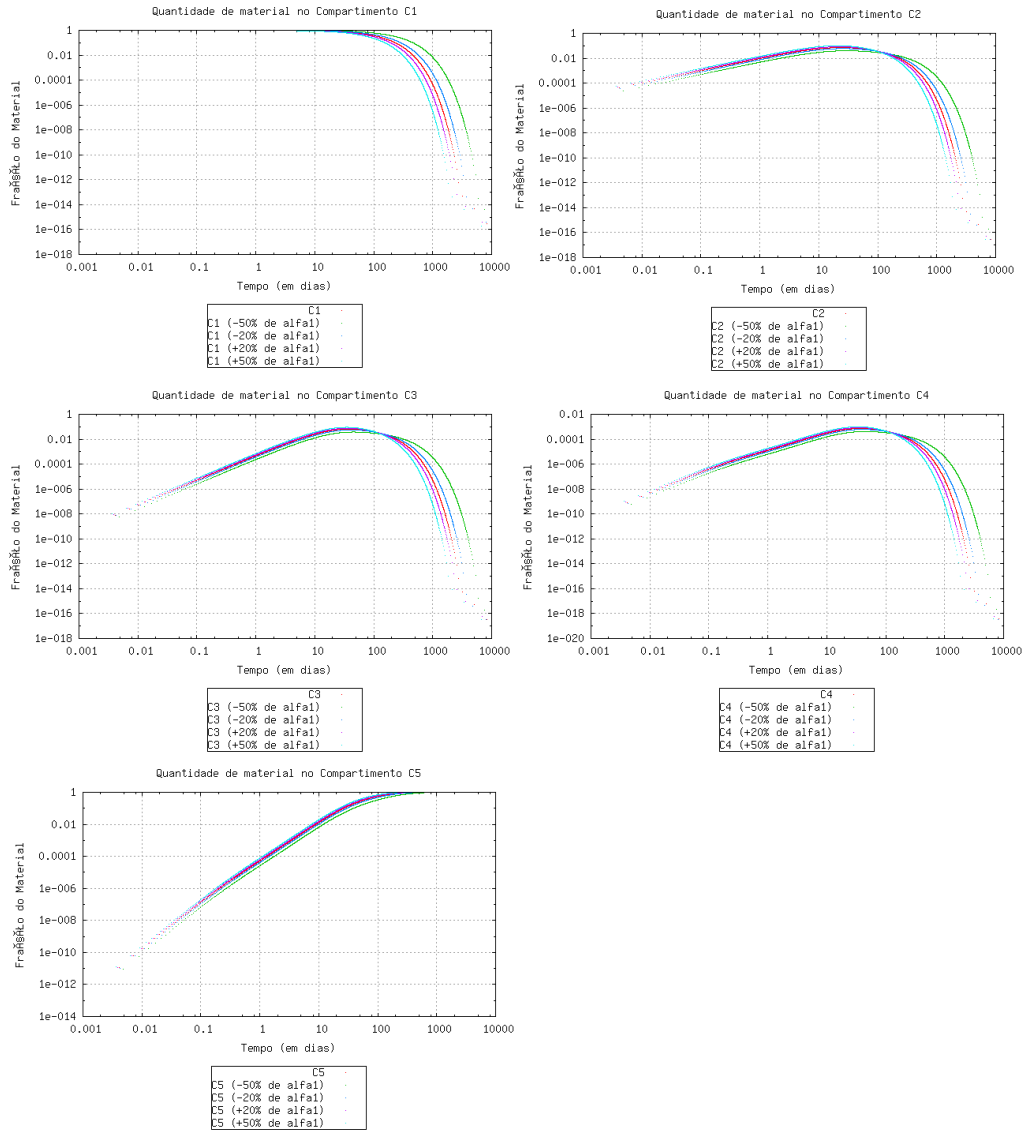


Figura 35: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_1 , para o Caso 11.

3.1.9. Simulações para o Caso 12

Os valores das taxas de transferência são $\alpha_1 = 10^{-1}$, $\alpha_2 = 10^{-1}$, $\alpha_3 = 10^{-1}$, $\alpha_4 = 10^{-2}$, $\alpha_5 = 10^{-2}$, $\alpha_6 = 10^{-2}$, $\alpha_7 = 10^{-3}$, $\alpha_8 = 10^{-3}$, $\alpha_9 = 10^{-3}$, $\alpha_{10} = 10^{-4}$, $\alpha_{11} = 4$, $\alpha_{12} = 10^{-4}$, $\alpha_{13} = 10^1$.

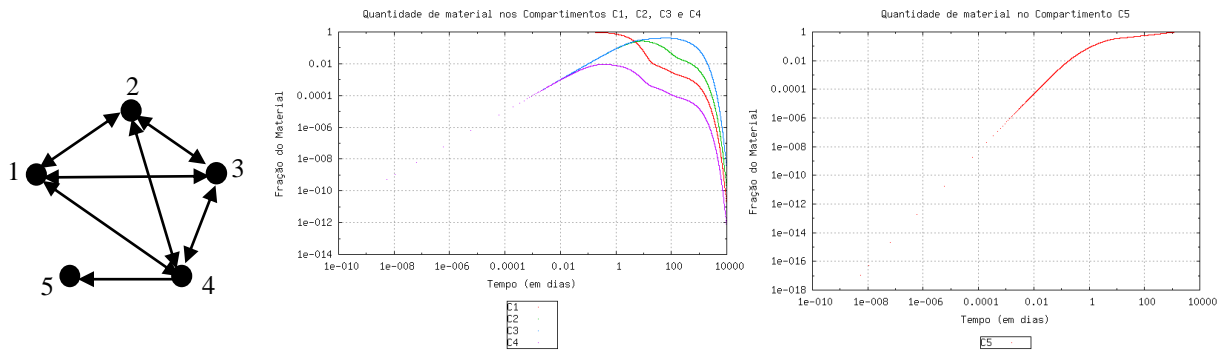
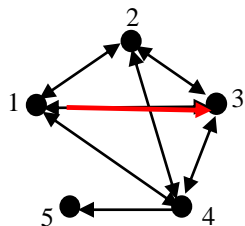


Figura 36: Grafo que representa a dinâmica do Caso 01 e as soluções aproximadas para os cinco compartimentos.



Para o Caso 12, estamos considerando a variação de α_2 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

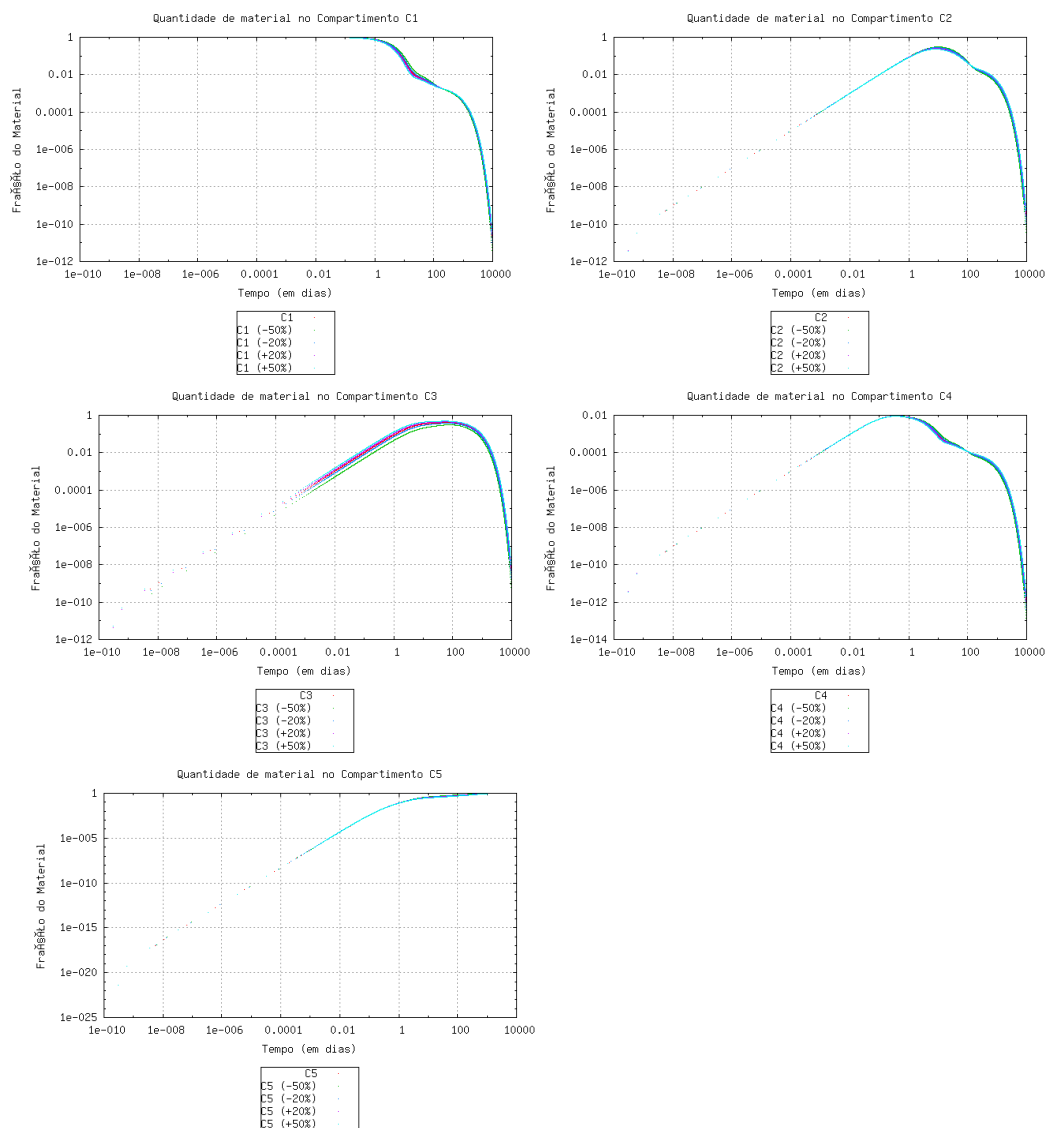
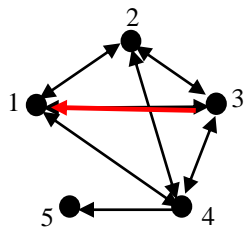


Figura 37: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_2 .



Para o Caso 12, estamos considerando a variação de α_8 em $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ e as soluções obtidas para cada compartimento.

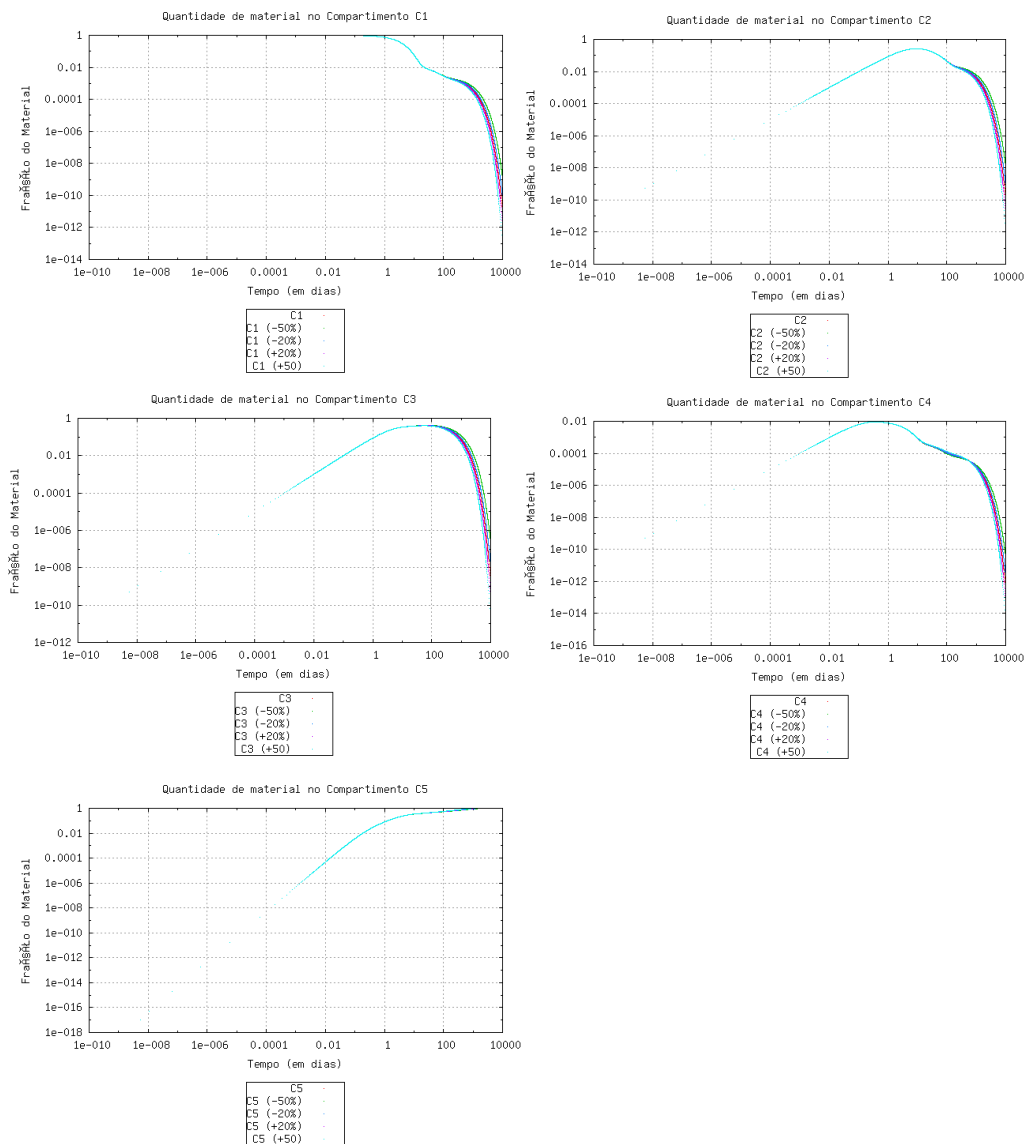


Figura 38: Soluções aproximadas para cada um dos compartimentos considerando perturbações no valor de α_8 .

3.2. Resultados Obtidos para um Modelo Aplicado à Dosimetria Interna

Consideramos o modelo completo para o Urânio, apresentado na Figura 6, e nosso estudo será feito para o Urânio-234 cuja meia-vida é de 244 000 anos. Os compartimentos estão enumerados de acordo com a Tabela 3 a partir da representação de seu grafo correspondente na Figura 39, precisão pré-fixada $\varepsilon = 1.0 \times 10^{-3}$ e $I = [0,10\ 000]$.

Vamos considerar um *intake* agudo, por inalação, para o material é do tipo S (valores de referência na Tabela 1) e o vetor de condições iniciais, para $t = 0$, é dado por $q(t_0) = [q_1\ q_2\ \dots\ q_{47}\ q_{48}]^T$, onde $q_3 = 2,00E - 04$, $q_4 = 3,99E - 01$, $q_5 = 1,18E - 02$, $q_6 = 5,99E - 03$, $q_7 = 1,26E - 04$, $q_8 = 6,55E - 03$, $q_9 = 4,36E - 03$, $q_{10} = 7,70E - 05$, $q_{11} = 1,59E - 02$, $q_{12} = 3,18E - 02$, $q_{13} = 5,30E - 03$ e os demais valores são nulos.

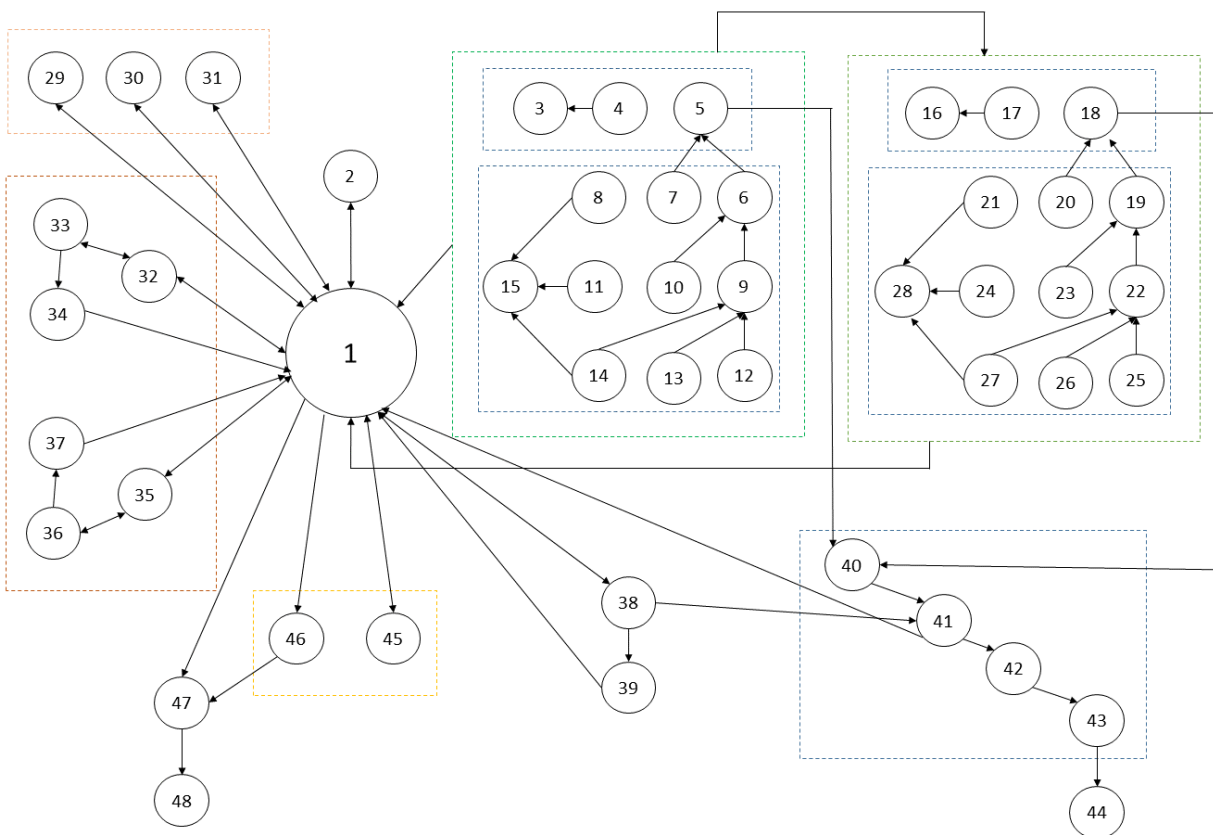
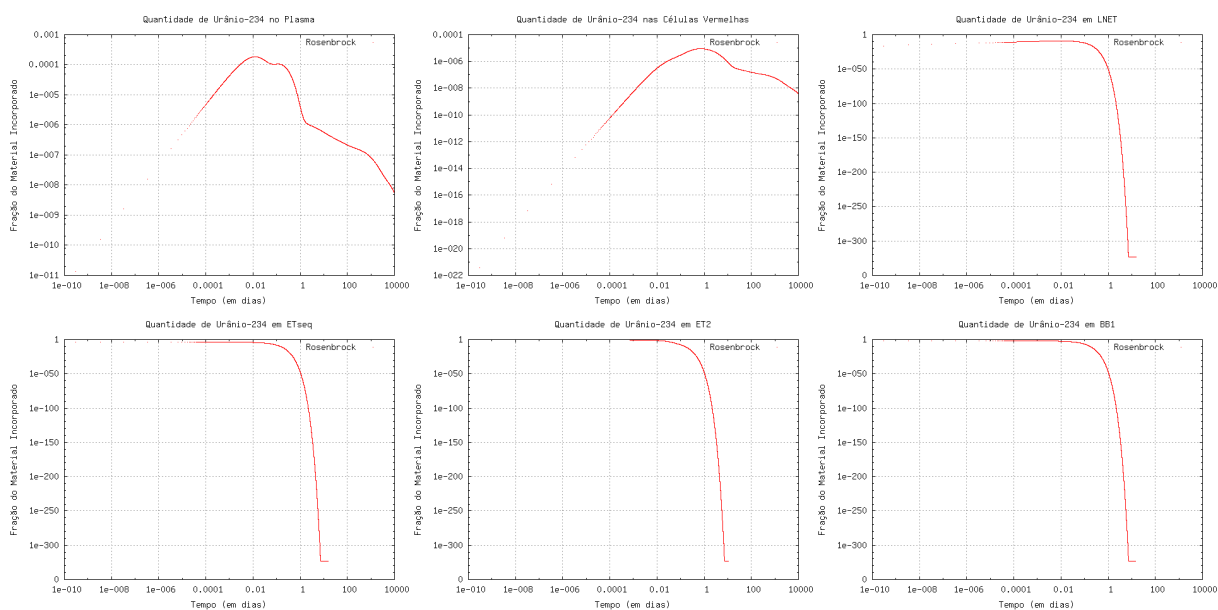


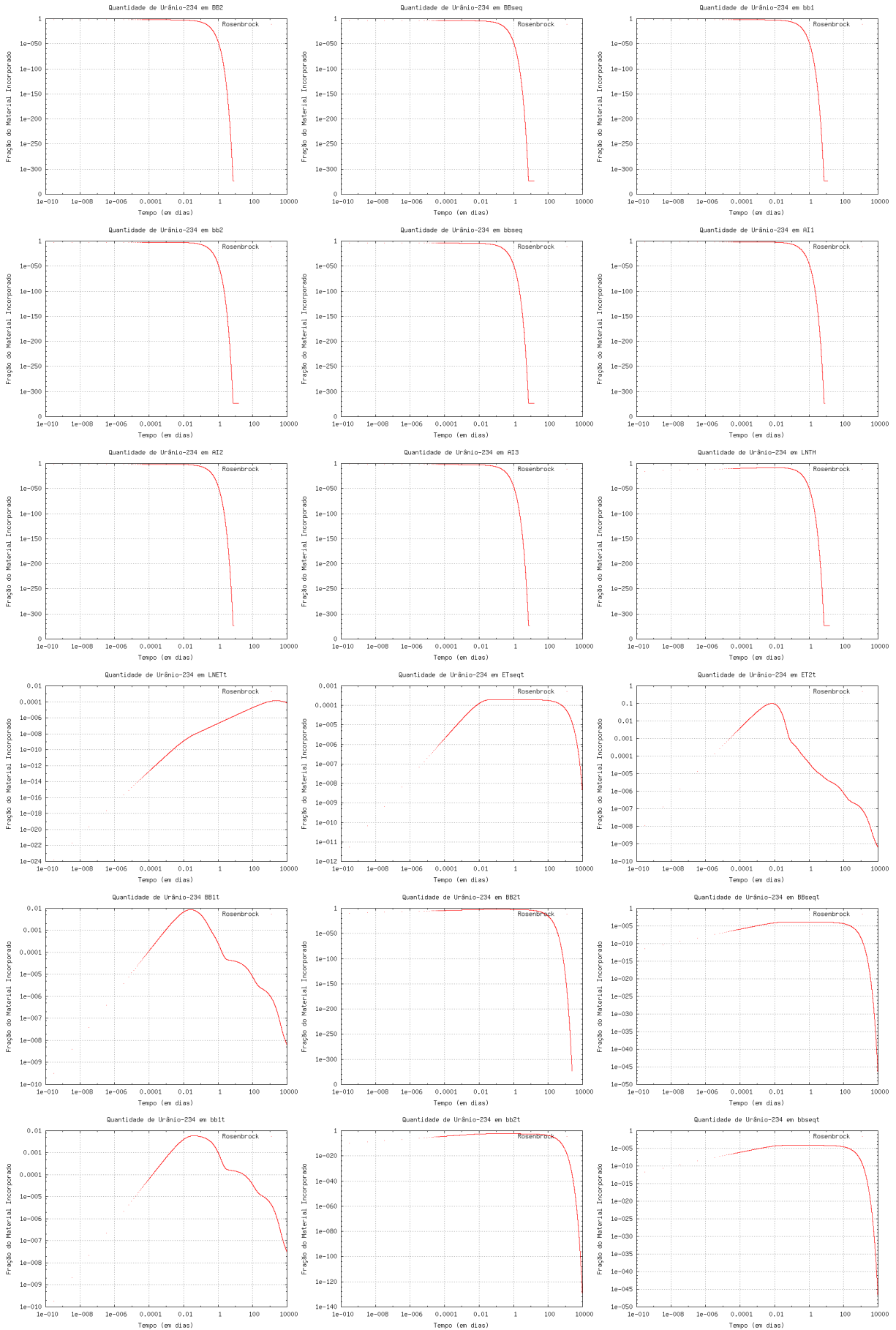
Figura 39: Grafo que representa o modelo completo para o Urânio.

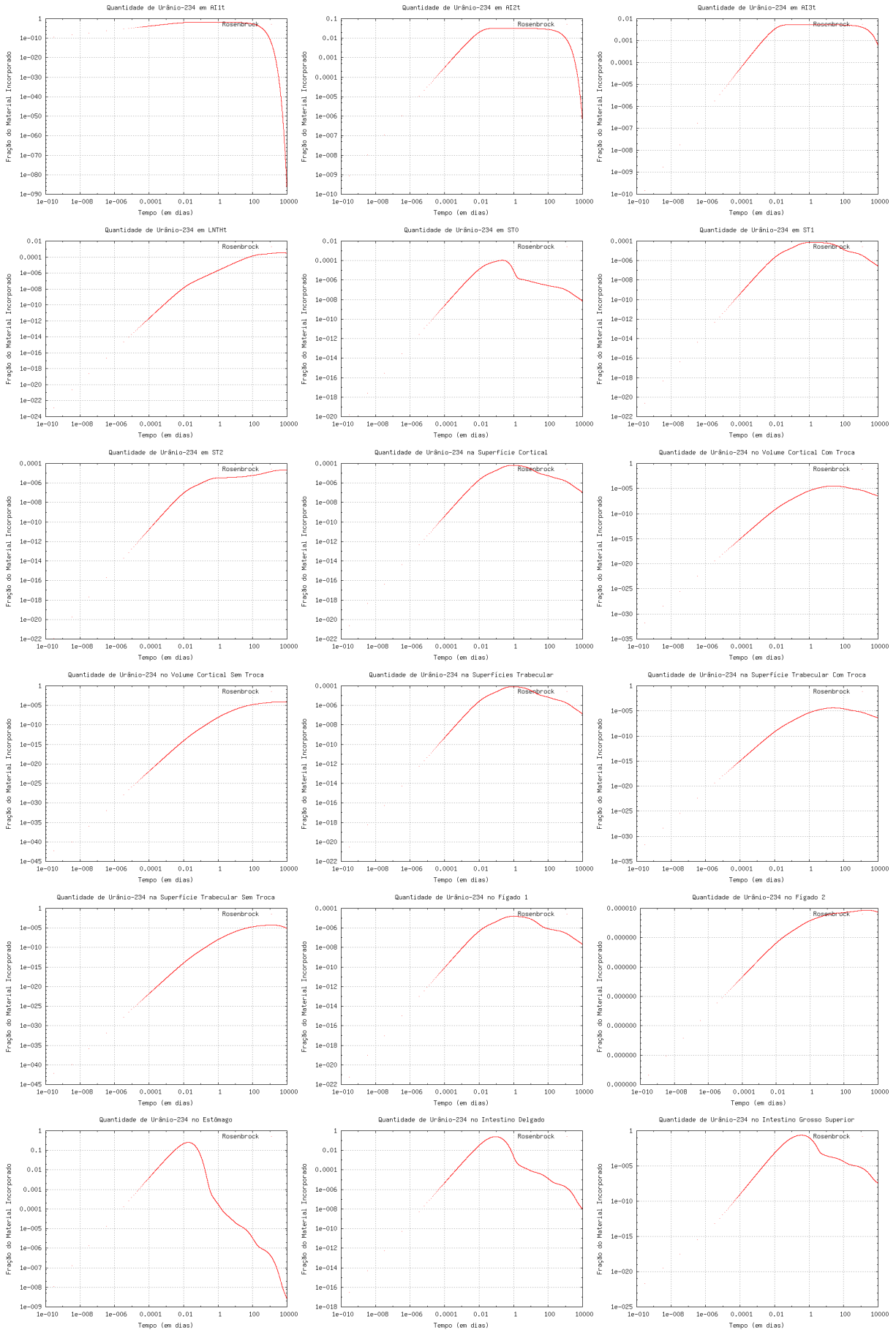
Tabela 3: Correspondência entre o número de cada nó e seu compartimento.

Número	Compartimento	Número	Compartimento	Número	Compartimento
1	Plasma	17	ET _{seqt}	33	Volume Cortical Com Troca
2	Células Vermelhas	18	ET _{2t}	34	Volume Cortical Sem Troca
3	LN _{ET}	19	BB _{1t}	35	Superfície Trabecular
4	ET _{seq}	20	BB _{2t}	36	Volume Trabecular Com Troca
5	ET ₂	21	BB _{seqt}	37	Volume Trabecular Sem Troca
6	BB ₁	22	bb _{1t}	38	Fígado1
7	BB ₂	23	bb _{2t}	39	Fígado 2
8	BB _{seq}	24	bb _{seqt}	40	Estômago
9	bb ₁	25	AI _{1t}	41	Intestino Delgado
10	bb ₂	26	AI _{2t}	42	Intestino Grosso Superior
11	bb _{seq}	27	AI _{3t}	43	Intestino Grosso Inferior
12	AI ₁	28	LN _{THt}	44	Fezes
13	AI ₂	29	ST0	45	Outros Tecidos
14	AI ₃	30	ST1	46	Vias Urinárias
15	LN _{TH}	31	ST2	47	Bexiga
16	LN _{ETt}	32	Superfície Cortical	48	Urina

Na Figura 40 apresentamos as soluções aproximadas de todos os compartimentos para o modelo completo do Urânio.







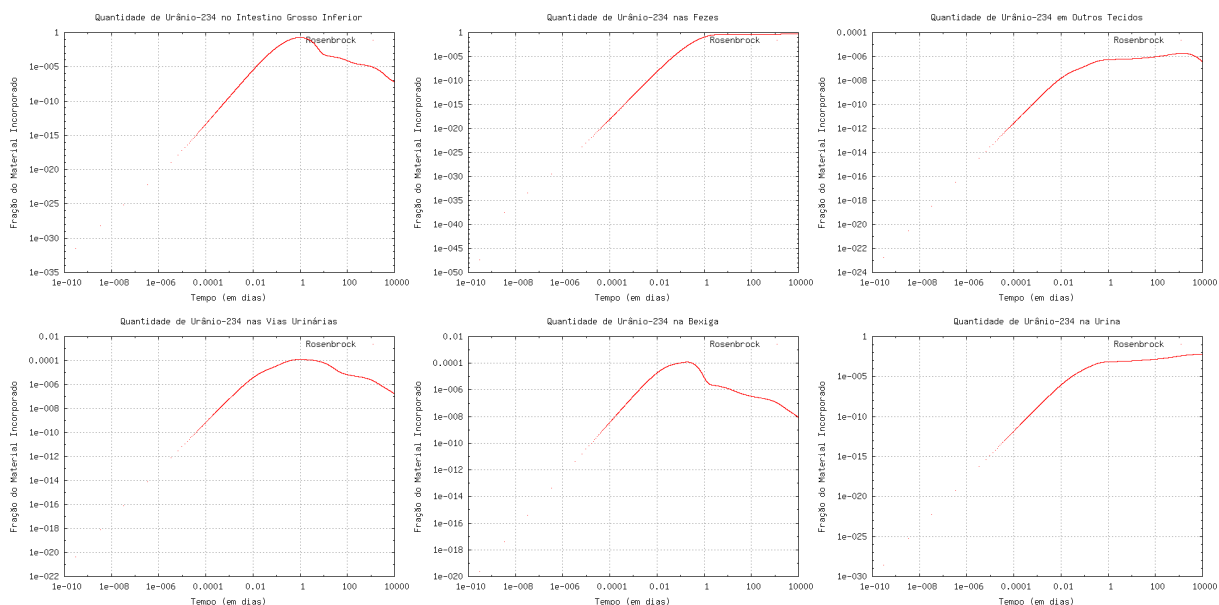


Figura 40: Soluções aproximadas para o modelo completo do Urânio-234.

Na Tabela 4 temos os valores de excreção urinária diária para uma incorporação única via inalação, para o Urânio-234, apresentada da publicação 78 da ICRP e os valores obtidos a partir da solução aproximada para o modelo completo do Urânio.

Tabela 4: Excreção urinária diária.

Tempo após o <i>intake</i> (d)	Excreção urinária diária	Tempo aproximado após o <i>intake</i> (d)	Excreção urinária diária
1	7,0E-04	1.00006687e+000	7,054646E-04
2	4,4E-05	2.00056531e+000	4,549820E-05
3	2,6E-05	3.00099891e+000	2,694916E-05
4	2,4E-04	4.00093890e+000	2,427487E-05
5	2,2E-05	5.00125180e+000	2,232121E-05
6	2,0E-05	6.00298669e+000	2,068327E-05
7	1,9E-05	7.00046337e+000	1,914979E-05
8	1,8E-05	8.00221833e+000	1,795546E-05
9	1,7E-05	9.00706722e+000	1,687358E-05
10	1,6E-05	1.00054808e+001	1,576164E-05

Considerando a dinâmica representada pelo modelo completo para o Urânio, tomamos dois trechos que se assemelham às dinâmicas estudadas no capítulo anterior, e substituímos uma taxa de transferência constante por uma taxa de transferência variável no tempo afim de analisar o impacto nas soluções dos

compartimentos diretamente relacionados ao valor desse parâmetro e seus vizinhos. O objetivo, ao inserir um parâmetros variável no tempo é o de simular uma deficiência hepática, indicada na Figura 41 tomando a taxa de transferência como sendo $\lambda_{i,j} = e^{-t}$.

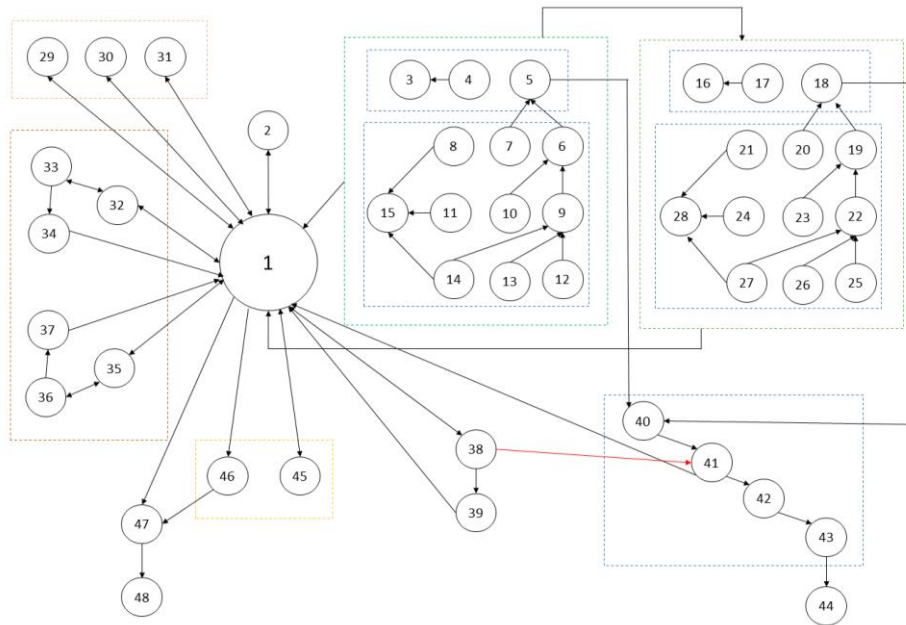
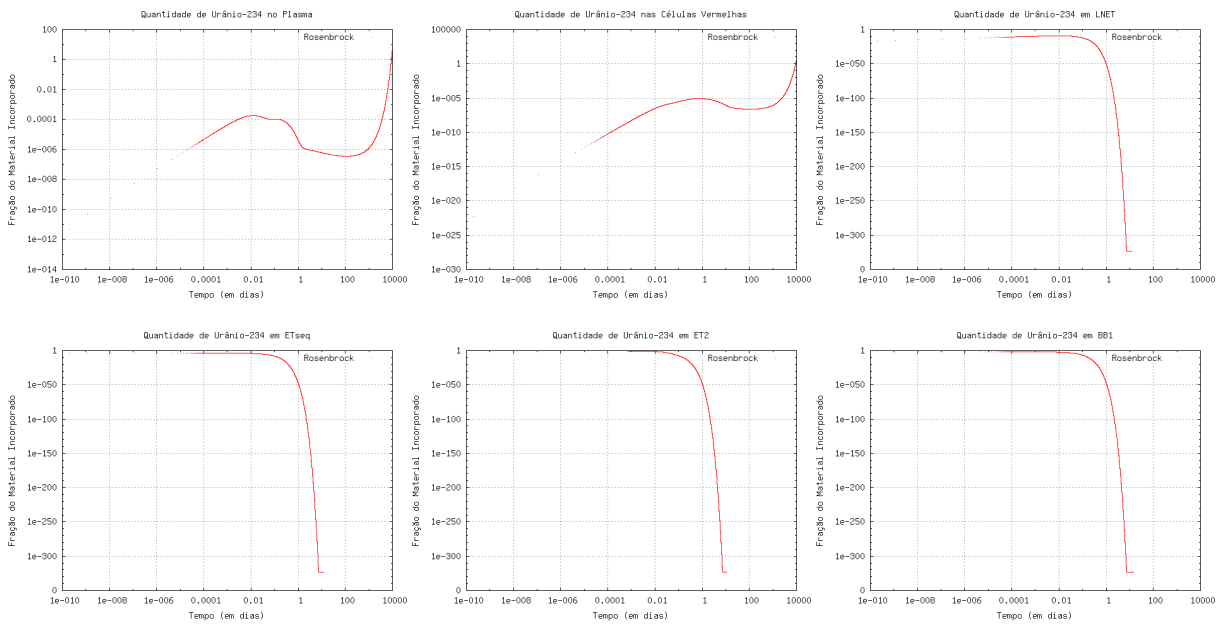
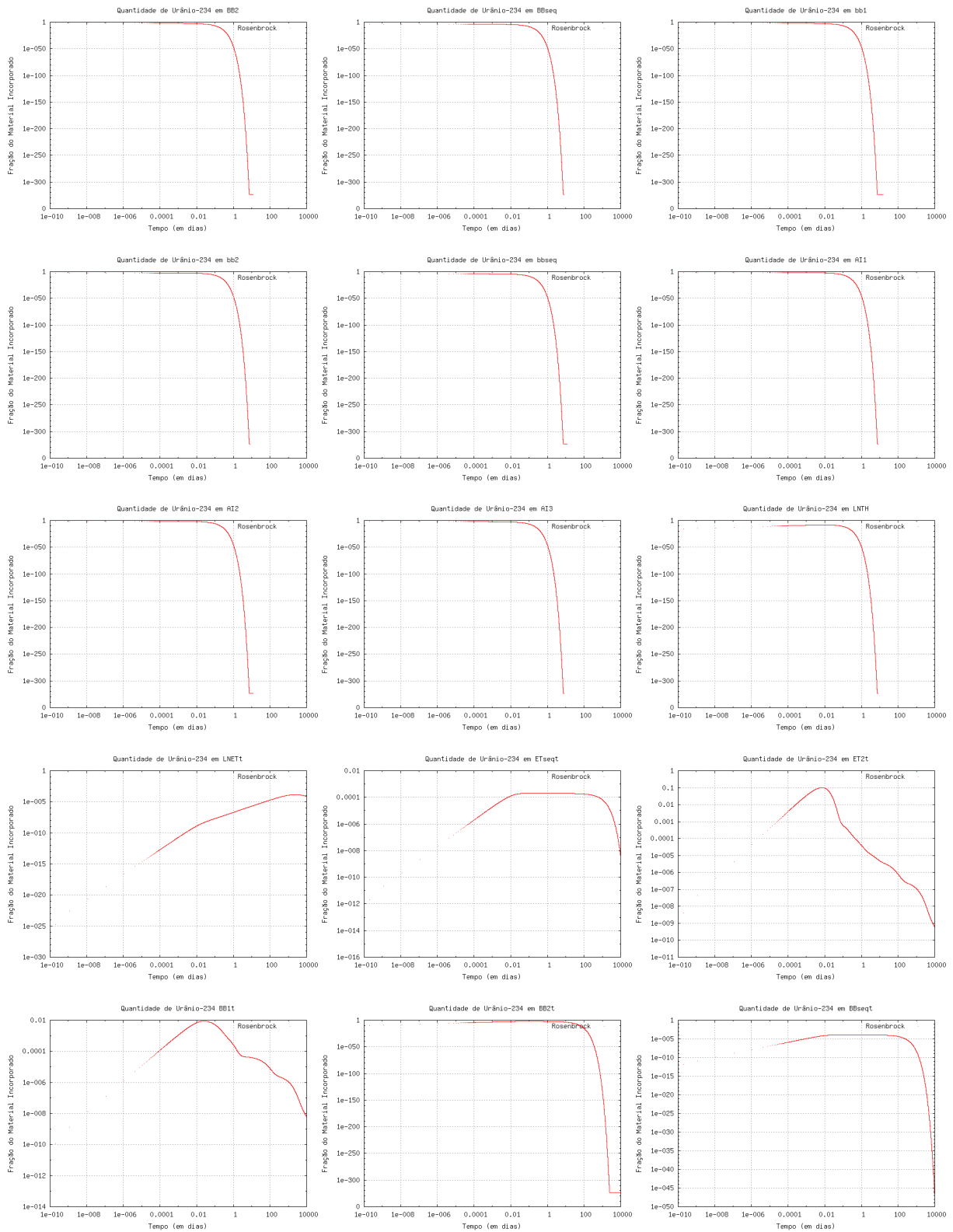
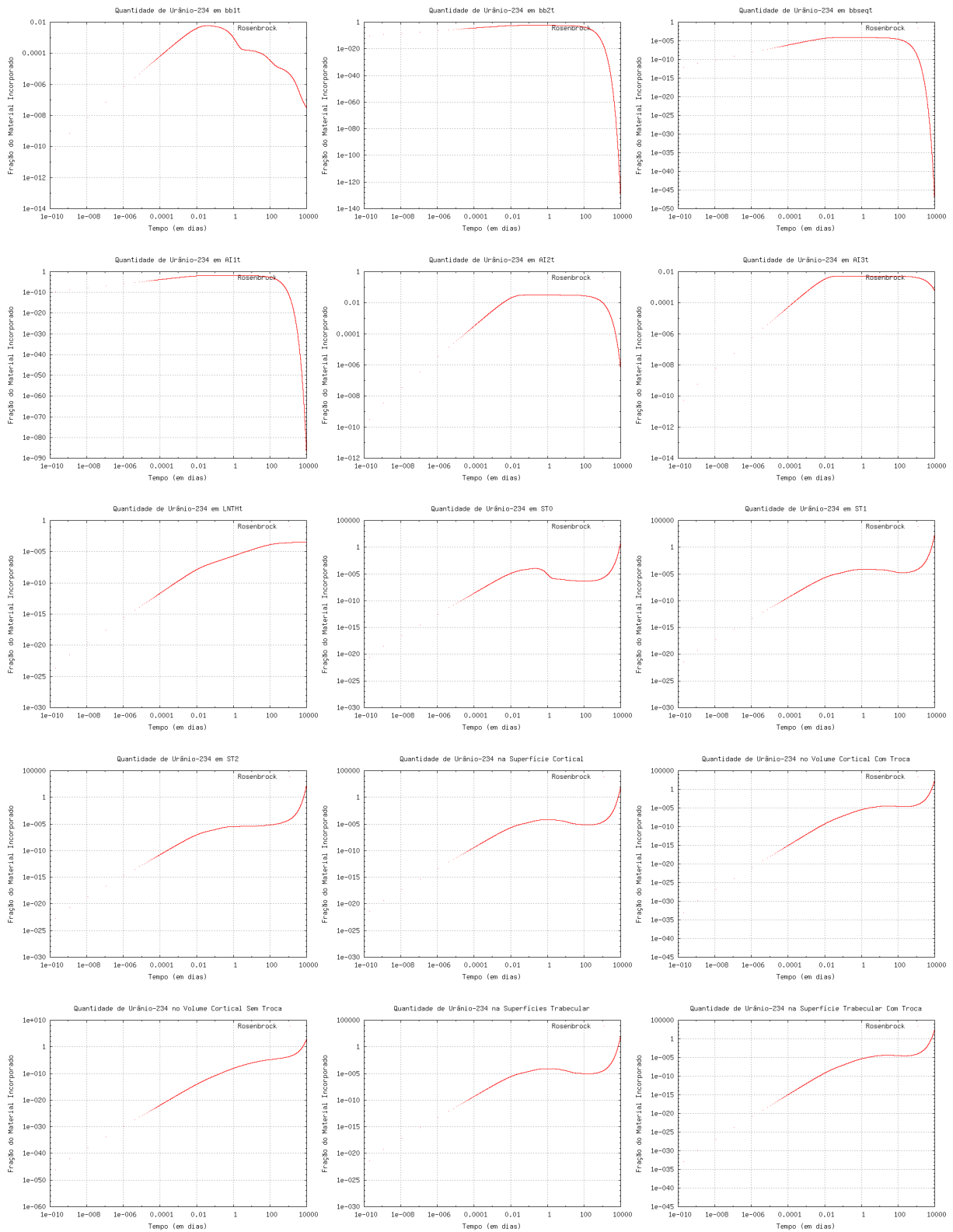


Figura 41: Grafo que representa o modelo completo para o Urânio e, destacado em vermelho, o ramo no qual será inserido o parâmetro variável no tempo.

Para o caso apresentado na Figura 41, os resultados estão apresentados na Figura 42.







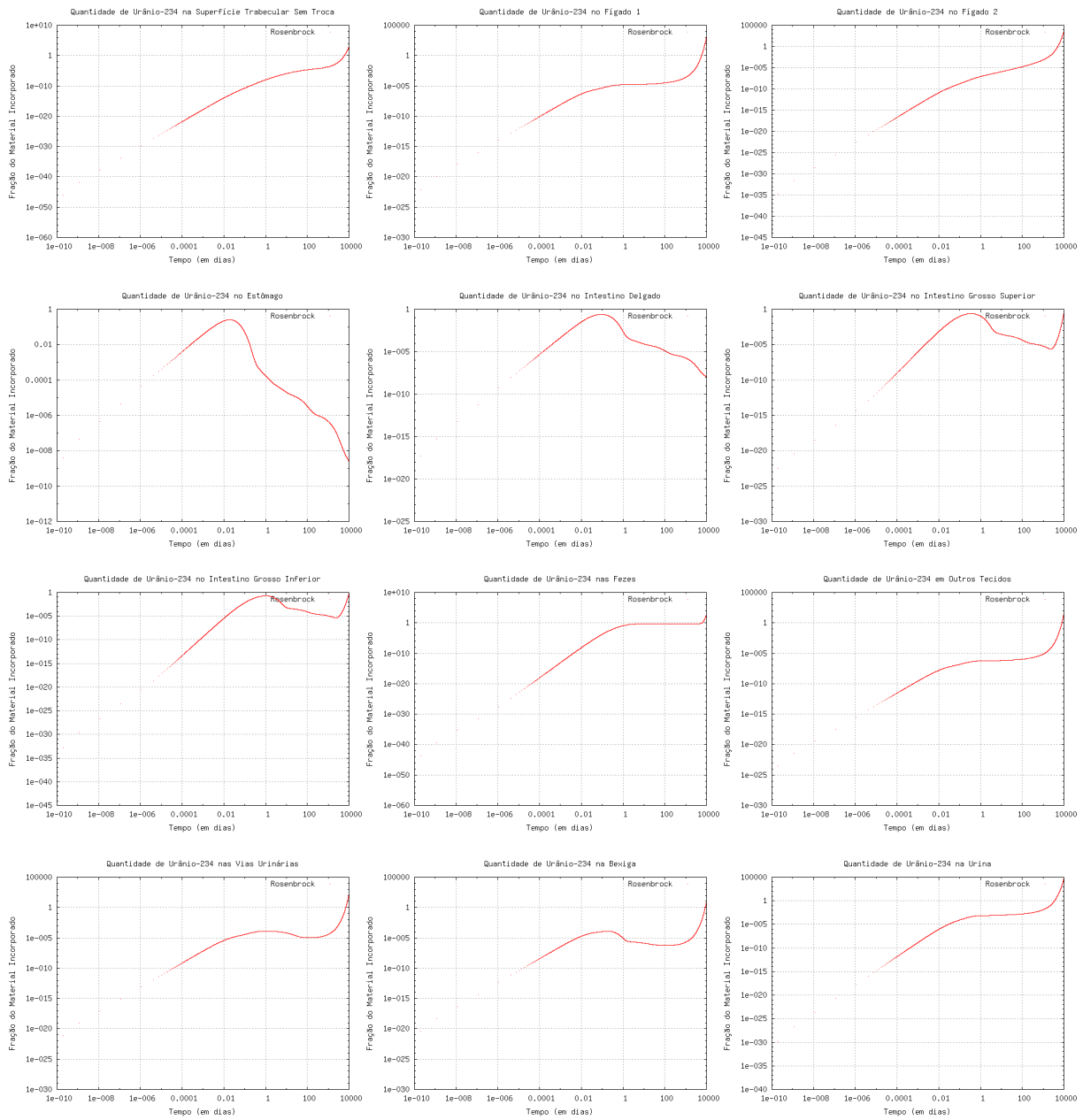


Figura 42: Resultados para a taxa de transferência dependente do tempo.

Conclusões e Trabalhos Futuros

Nos estudos feitos para os modelos compartimentais teóricos, com cinco compartimentos, temos que as soluções apresentaram-se bastante estáveis, mesmo quando a variação nos valores dos parâmetros foi de $\pm 50\%$.

A partir dos resultados numéricos concluímos que os modelos aplicados à Dosimetria Interna, propostos pela ICRP são bastante robustos, pois podemos variar os valores dos parâmetros em até 50% para mais ou para menos e as soluções apresentam-se estáveis.

Ao considerarmos uma modelagem com parâmetros variáveis no tempo, observamos que a nossa escolha causou impacto nos compartimentos envolvidos diretamente a esses parâmetros, isto é, nos compartimentos i e j relacionados à taxa de transferência $\lambda_{i,j}$ e esse impacto ainda pode ser observado em compartimentos vizinhos a i e j . Além disso, a escolha pelo Método de Rosenbrock foi muito apropriada, dado que um parâmetro variável no tempo pode acentuar a rigidez do sistema de equações diferenciais ordinárias.

Este estudo não se restringe apenas a modelos compartimentais aplicados à Dosimetria Interna, mas pode ser aplicado qualquer modelo n-compartimental.

Neste trabalho, a quantidade de radionuclídeo incorporado é conhecida (a princípio um problema bem-posto). Uma abordagem interessante, para trabalhos futuros, seria determinar a dose, conhecendo frações do material em algumas partes do corpo e alguns fatos sobre a incorporação. Estaríamos trabalhando com o problema inverso e, geralmente, problemas desse tipo não são bem-postos; além de aprofundar os estudos em teoria e métodos de perturbação para modelos compartimentais que recaem em sistemas de equações diferenciais ordinárias.

Apêndice A – Método de Runge-Kutta

Dado o Problema de Valor Inicial (PVI)

$$\begin{cases} y'(t) = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases}, t \in [a, b], \quad (1)$$

os métodos numéricos, para resolvê-lo, consistem em construir pontos t_1, t_2, t_3, \dots e calcular as aproximações $y_i \approx y(t_i)$ nestes pontos usando informações anteriores.

Os métodos numéricos que utilizam apenas a aproximação y_i para calcular o valor de y_{i+1} são chamados de métodos de passo único. Por outro lado, aqueles que utilizam mais do que uma aproximação anterior no cálculo de y_{i+1} são chamados de métodos de passo múltiplo.

Além disso, os métodos podem ser classificados como explícitos ou implícitos. Os explícitos são aqueles onde y_{i+1} depende somente dos valores determinados em passos anteriores $y_i, y_{i-1}, y_{i-2}, y_{i-3}, \dots$, enquanto os implícitos dependem também do valor do próprio y_{i+1} .

Assumindo-se que para $t \in [a, b]$ existe uma única solução $y(t)$ para o PVI (1) parte-se da forma diferencial da equação para se calcular y no ponto t_{i+1} , de modo que o algoritmo seja construído com base no desenvolvimento da série de Taylor da solução em torno de t_{i+1} .

As soluções numéricas são definidas para uma partição do intervalo $[a, b]$ e se distinguem pela ordem de truncamento da série de Taylor. Partindo-se da condição inicial, o valor aproximado de $y(t_{i+1})$ por uma aproximação de ordem p é obtido por:

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + (t_{i+1} - t_i)y'(t_i) + \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{2}y''(t_i) + \dots + \frac{(t_{i+1} - t_i)^p}{p!}y^{(p)}(t_i). \quad (2)$$

Como $t_{i+1} - t_i$ é o tamanho do passo h e $y'(t) = f(t, y)$, podemos reescrever a equação acima da seguinte maneira:

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + hf(t_i, y(t_i)) + \frac{h^2}{2}f'(t_i, y(t_i)) + \dots + \frac{h^p}{p!}f^{(p-1)}(t_i, y(t_i)). \quad (3)$$

Sendo

$$y(t)^{(j)} = f^{(j-1)}(t, y(t)) = D^j f(t, y(t)), \quad (4)$$

com

$$D^j f(t, y(t)) = \left(\frac{\partial}{\partial t} f(t, y(t)) + f(t, y(t)) \frac{\partial}{\partial y} f(t, y(t)) \right)^j, \quad (5)$$

e chamando

$$\phi(t, y, h) = f(t, y(t)) + \frac{h}{2} Df(t, y(t)) + \frac{h^2}{3!} D^2 f(t, y(t)) \dots + \frac{h^p}{(p+1)!} D^p f(t, y(t)), \quad (6)$$

os métodos que derivam da série de Taylor são definidos de maneira geral por:

$$\begin{cases} y_0 = y(t_0) \\ y_{i+1} = y_i + h\phi(t_i, y_i, h) \end{cases}, \quad (7)$$

onde $t_{i+1} = t_i + h$.

Os métodos da classe de Runge-Kutta explícitos são:

- i. métodos de passo único explícitos;
- ii. substituem as derivadas de $f(t, y)$ por cálculos de $f(t, y)$;
- iii. concordam com o Método da Série de Taylor (8) até o termo de q -ésima ordem.

As equações discretizadas, associadas aos métodos de Runge-Kutta são dadas por:

$$\begin{cases} y_0 = y(t_0) \\ y_{k+1} = y_k + h\phi(t_k, y_k; h) \end{cases}, \quad (8)$$

com $t_{k+1} = t_k + h$, $0 \leq k \leq n-1$ e $h = \frac{b-a}{n}$ [SB02, BF08].

O número de estágios dos Métodos de Runge-Kutta dizem respeito ao número de vezes que a $f(t, y)$ deve ser calculada. Assim, no Método de Runge-Kutta 4-5, é um método de quarta ordem com cinco estágios, dado por

$$\phi_{45}(t_k, y_k; h) = \frac{25}{216} \kappa_1 + \frac{1408}{2505} \kappa_3 + \frac{2197}{4104} \kappa_4 - \frac{1}{5} \kappa_5, \quad (9)$$

$$\kappa_1 = f(t_k, y_k), \quad (9.1)$$

$$\kappa_2 = f\left(t_k + \frac{h}{4}, y_k + \frac{h}{4} \kappa_1\right), \quad (9.2)$$

$$\kappa_3 = f\left(t_k + \frac{3h}{8}, y_k + \frac{3h}{32} \kappa_1 + \frac{9h}{32} \kappa_2\right), \quad (9.3)$$

$$\kappa_4 = f\left(t_k + \frac{12h}{13}, y_k + \frac{1932h}{2197} \kappa_1 - \frac{7200h}{2197} \kappa_2 + \frac{7296h}{2197} \kappa_3\right), \quad (9.4)$$

$$\kappa_5 = f\left(t_k + h, y_k + \frac{439}{216}\kappa_1 - 8h\kappa_2 + \frac{3680h}{513}\kappa_3 - \frac{845h}{4104}\kappa_4\right). \quad (9.5)$$

Uma vez que a solução aproximada esteja dentro da precisão desejada, convergente e estável, então podemos fazer mudanças nos parâmetros e comparar as soluções obtidas com a solução que servirá de referência. Assim podemos fazer uma análise de sensibilidade dos parâmetros e analisar qual é o impacto das mesmas na solução do SEDO. Essa é uma grande vantagem, uma vez que cada modificação no sistema implica em recalcular a solução analítica, enquanto que na solução numérica essas modificações podem ser introduzidas desde que estejam garantidas a consistência, estabilidade e convergência.

Apêndice B – Método de Rosenbrock

O método Rosenbrock de s-estágios [HW96] em sua forma geral é dado por:

$$\begin{cases} x_0 = x(t_0) \\ x_{n+1} = x_n + \sum_{i=1}^s b_i k_i \end{cases}, \quad (1)$$

$$k_i = hf \left(t_n + \alpha_i h, x_n + \sum_{j=1}^{i-1} \alpha_{ij} k_j \right) + \gamma_i h^2 \frac{\partial f}{\partial t}(t_n, x_n) + hJ \sum_{j=1}^i \gamma_{ij} k_j, \quad (1.1)$$

$$\alpha_i = \sum_{j=1}^{i-1} \alpha_{ij}, \quad (1.2)$$

$$\gamma_i = \sum_{j=1}^i \gamma_{ij}, \quad (1.3)$$

com $J = f'(x_n)$ a matriz Jacobiana, s e os coeficientes α_{ij} , γ_{ij} , b_i determinados de modo a garantir a ordem desejada de consistência e estabilidade. Neste caso, implementamos o método de Rosenbrock de 3ª ordem e 4 estágios, após a introdução de uma mudança de variáveis que reduz o custo computacional de forma significativa. Chamando a matriz dos valores γ_{ij} de Γ , sua inversa Γ^{-1} é dada por

$$\Gamma^{-1} = \begin{pmatrix} 2 & 0 & 0 & 0 \\ -4 & 2 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 2 & 0 \\ -1 & 1 & \frac{8}{3} & 2 \end{pmatrix}, \quad (1.4)$$

e os novos coeficientes

$$C = \text{diag}(\gamma_{11}^{-1}, \dots, \gamma_{44}^{-1}) - \Gamma^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 4 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & -\frac{8}{3} & 0 \end{pmatrix}, \quad (1.5)$$

$$a_{ij} = \alpha_{ij} \cdot \Gamma^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad (1.6)$$

$$(m_1 \ m_2 \ m_3 \ m_4) = (b_1 \ b_2 \ b_3 \ b_4) \cdot \Gamma^{-1} = (2 \ 0 \ 1 \ 1), \quad (1.7)$$

$$\left(\tilde{m}_1 \ \tilde{m}_2 \ \tilde{m}_3 \ \tilde{m}_4 \right) = \left(\tilde{b}_1 \ \tilde{b}_2 \ \tilde{b}_3 \ \tilde{b}_4 \right) \cdot \Gamma^{-1} = (2 \ 0 \ 1 \ 0), \quad (1.8)$$

e as expressões implementadas do método de Rosenbrock:

$$\begin{cases} x_0 = x(t_0) \\ x_{n+1} = x_n + 2u_1 + u_3 + u_4 \end{cases}, \quad (1.9)$$

com $u_j, j = 1, 2, 3, 4$ soluções dos seguintes sistemas lineares:

$$\left(\frac{2}{h}I - J \right) u_1 = f(t_n, x_n), \quad (1.10)$$

$$\left(\frac{2}{h}I - J \right) u_2 = f(t_n, x_n) + \frac{4}{h}u_1, \quad (1.11)$$

$$\left(\frac{2}{h}I - J \right) u_3 = f(t_n, x_n + 2u_1) + \frac{1}{h}u_1 - \frac{1}{h}u_2, \quad (1.12)$$

$$\left(\frac{2}{h}I - J \right) u_4 = f(t_n, x_n + 2u_1 + u_3) + \frac{1}{h}u_1 - \frac{1}{h}u_2 - \frac{8}{3h}u_3. \quad (1.13)$$

Referências Bibliográficas

- [Alo10] Júlio Carlos Afonso. *Elemento químico: Rádio*. Química Nova Escola, Vol. 32. No. 01, Fevereiro de 2010. http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc32_1/12-EQ-4909.pdf Acesso em 15/12/14.
- [BDP10] William E. Boyce e Richard C. DiPrima. *Equações diferenciais elementares e problemas de valores de contorno*. Rio de Janeiro: LTC, 2010.
- [BF08] Richard L. Burden e J. Douglas Faires. *Análise Numérica*. 8.ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008.
- [BL87] L. Bertelli e Joyce L. Lipsztein. *A Mathematical Simulation for the Study of Radionuclides Kinetics in the Human Body*. Radiation Protection Dosimetry, 18, No.4, pp. 209-214, Nuclear Technology Publishing (1987).
- [Cla11] Thiago Ribeiro Claro. *Desenvolvimento de um Código Computacional de Apoio ao Cálculo de Dose Interna para Radionuclídeos de Interesse do IPEN*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2011.
- [CV09] Roger H. Clarke e Jack Valentin. *The History of ICRP and the Evolution of its Policies*. Annals of the ICRP Publication 109, Elsevier, 2008.
- [DL10] Claus Ivo Doering e Artur Oscar Lopes. *Equações Diferenciais Ordinárias*. 4.ed. Rio de Janeiro: IMPA, 2010.
- [FN01] Djairo Guedes de Figueiredo e Aloisio Freiria Neves. *Equações Diferenciais Aplicadas*. 2.ed. Rio de Janeiro: IMPA. 2001.
- [Ger04] Judith L. Gersting. *Fundamentos Matemáticos para Ciência da Computação*. 5ª.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004.
- [GG12] Marco Cesar Goldberg e Elizabeth Goldberg. *Grafos: Conceitos, Algoritmos e Aplicações*. Rio de Janeiro: Campus, 2012.
- [God83] Keith Godfrey. *Compartmental models and their application*. London: Academic Press, 1983.

[HW96] Ernst Hairer e Gerhard Wanner. *Solving ordinary differential equations II – Stiff and differential-algebraic problems*. 2nd.ed. Berlin: Springer, 1996.

[ICRP93] *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*. ICRP Publication 66, Pergamon Press, Oxford, 1993.

[ICRP97] *Individual monitoring for internal exposure of workers – Replacement of ICRP Publication 54*. ICRP Publication 78, Pergamon Press, Oxford, 1997.

[Lam91] John Denholm Lambert. *Numerical Methods for Ordinary Differential Systems*. Chichester: Wiley, New York, 1991.

[LRSS05] J. López-Fidalgo, J. M. Rodríguez-Díaz, G. Sánchez e M. T. Santos-Martín. *Optimal Designs for Compartmental Models with Correlated Observations*. *Journal of Applied Statistics*, 32, No. 10, pp. 1075-1088 (2005)

[OSFCV06] OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. *Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol.42, n.2, abr./jun., 2006, pp. 151 – 165.

[Rod94] Orlando Rodrigues Junior. *Aplicação de Modelos Metabólicos para a Determinação de Funções de Excreção e Retenção*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 1994.

[San04] Guillermo Sánchez. *BIOKMOD Applied to Evaluate Bioassay Data*. IRPA 11, Madrid, 2004.

[San07] Guillermo Sánchez. *Fitting Bioassay Data and Performing Uncertainty Analysis with BIOKMOD*. *Health Physics*, 92, No.1, pp. 64 – 72 (2007).

[San13] Guillermo Sanchez. *Aplicación a la resolución del modelo tracto respiratório (ICRP66)*. <http://www3.enusa.es/webMathematica/Public/biokmod.html> Acesso em 25/11/2013.

[SB02] Josef Stoer e Roland Bulirsch. *Introduction to Numerical Analysis*. 3rd. ed. New York: Springer, 2002.

[SH51] C. W. Sheppard e A. S. Householder. *The Mathematical Basis of the Interpretation of Tracer Experiments in Closed Steady-State Systems*. *Journal of Applied Physics*, 22, pp.510-520 (1951).

[SLF03] Guilherme Sanchez e Jesus Lopez-Fidalgo. Mathematical techniques for solving analytically large compartmental systems. *Health Physics*, **85**, pp.184-193 (2003).

[Sot11] Jorge Sotomayor. *Equações diferenciais ordinárias*. Coleção de textos universitários do IME-USP; v. 3. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2011.

[TIK13] K. Tani, S. Iwai e T. Kosako. *Biokinetic Analysis Code Development and Applications to Visualise the Distribution of Intake Activity*. Radiation Protection Dosimetry Advance Access, pp.1-8, Oxford University Press, 2013.

[Vel01] Haroldo Fraga de Campos Velho. *Problemas Inversos: Conceitos Básicos e Aplicações*. IV Encontro de Modelagem Computacional, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, 2001.
<http://www.lac.inpe.br/~haroldo/CursoPI/CursoPI.pdf> Acesso em 19/02/15.

[VBSR08] Paolo Vicini, A. Bertrand Brill, Michael G. Stabin and Aldo Rescigno. Kinetic Modeling in Support of Radionuclide Dose Assessment. *Seminars in Nuclear Medicine*, **38**, pp. 335-346. Elsevier Inc., 2008.