

RADIOISÓTOPOS EM PROPEDÊUTICA HEPÁTICA

JÚLIO KIEFFER, ANTONIO ATÍLIO LAUDANNA, ROBERTO RUEDA,
WILSON ZANCANER, RÔMULO R. PIERONI, ARY LOPES
DE ALMEIDA

PUBLICAÇÃO IEA N.º **135** ✓

Dezembro — 1966



INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

Caixa Postal 11049 (Pinheiros)

CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"

SÃO PAULO — BRASIL

RADIOISÓTOPOS EM PROPEDEÚTICA HEPÁTICA

Júlio Kieffer, Antonio Atílio Laudanna,
Roberto Rueda, Wilson Zancaner,
Rômulo R. Pieroni, Ary Lopes de Almeida

Divisão de Radiobiologia
Instituto de Energia Atômica
São Paulo - Brasil

Publicação IEA nº 135
Dezembro - 1966

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof. Uriel da Costa Ribeiro

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof. Dr. Luiz Antonio da Gama e Silva

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico-Científico do IEA

Prof. Dr. José Moura Gonçalves	}	pela USP
Prof. Dr. José Augusto Martins		
Prof. Dr. Rui Ribeiro Franco	}	pela CNEN
Prof. Dr. Theodoreto H. I. de Arruda Souto		

Divisões Didático-Científicas

Divisão de Física Nuclear -

Chefe: Prof. Dr. Marcello D. S. Santos

Divisão de Radioquímica -

Chefe: Prof. Dr. Fausto Walter de Lima

Divisão de Radiobiologia -

Chefe: Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Divisão de Metalurgia Nuclear -

Chefe: Prof. Dr. Tharcísio D. S. Santos

Divisão de Engenharia Química -

Chefe: Lic. Alcídio Abrão

Divisão de Engenharia Nuclear -

Chefe: Eng^o Pedro Bento de Camargo

Divisão de Operação e Manutenção de Reatores -

Chefe: Eng^o Azor Camargo Penteado Filho

Divisão de Física de Reatores -

Chefe: Prof. Dr. Paulo Saraiva de Toledo

Divisão de Ensino e Formação -

Radioisótopos em Propedêutica Hepática¹

Júlio Kieffer*, Antônio Atilio Laudanna**, Roberto Rueda***, Wilson Zancaner****,
Rômulo R. Pieroni*****, Ary Lopes de Almeida*****

São Paulo, SP

A possibilidade de se dispor de substâncias marcadas com radioisótopos que sejam depuradas pelas diversas estruturas do fígado levou-nos a idealizar um certo número de provas com objetivos essencialmente semióticos.

Os trabalhos pioneiros nesse sentido foram realizados por Taplin e cols.⁽¹⁰⁾ a partir de 1955. O propósito inicial foi obter informações relativas à capacidade funcional do hepatócito através de sua função cromopéxica. Posteriormente, numerosas variantes metodológicas foram sugeridas e outros aspectos do quadro hepático foram explorados.

O emprêgo de substâncias marcadas obedece, atualmente, a dois aspectos fundamentais: um que diz respeito ao levantamento topográfico da radioatividade, visando obter uma imagem da projeção hepática (cintilograma ou mapeamento hepático) e outro objetivando colher informes relativos à função do hepatócito, quer através de técnicas de depuração, quer graças à determinação dos ritmos de excreção.

Malgrado as técnicas iniciais remontarem a diversos anos, a experiência reunida nos diferentes centros de estudo ainda não é de molde a impor conclusões de caráter definitivo que permitam, sem maior vivência do problema, a imediata padronização dos métodos. Em virtude disso e de ser a matéria pouco conhecida entre nós, julgamos oportuno apresentar, em caráter de divulgação, nossa experiência a respeito.

Passaremos a analisar, separadamente, a cintilografia hepática e as provas de função, abordando seus aspectos técnicos e procurando ressaltar as feições semiológicas mais importantes.

CINTILOGRAFIA HEPÁTICA

Merece de instrumental adequado (mapeador — "scanner") e aproveitando diferenças de concentração radioativa entre o órgão alvo e as estruturas circunvizinhas, é possível obter-se uma imagem da projeção do órgão em estado no plano em que se realiza o mapeamento. Esta projeção, embora geralmente ântero-posterior, pode ser também oblíqua ou lateral.

A aplicação da técnica cintilográfica ao tecido hepático deve-se a MacIntyre e cols.⁽¹²⁾, que foram os primeiros a obter imagens da glândula hepática, estudando tumores do fígado. Bender e Blau⁽¹³⁾, apurando a contrastação da imagem e usando colimadores de focalização, conseguiram evidenciar alterações teciduais hepáticas relativamente pequenas. Outras técnicas cintilográficas foram idealizadas, assinalando-se a cintilografia planigráfica (Yagan e col.⁽¹⁴⁾) aplicada ao estudo das dimensões do fígado, e a cintilografia em cores (Sparchez⁽⁸⁾, Kakeli⁽⁹⁾, Mallard e col.⁽⁵⁾). Nesta técnica os autores realizam o mapeamento em sete cores, sendo que cada cor corresponde a um certo número de impulsos e representando, assim, zonas de iso-radioatividade. Estudaram diversa patologia hepática (tumores, cirroses, etc.) e relatam que a cintilografia em cores permite melhor resolução, obtendo, assim, imagens mais nítidas.

Os indicadores radioativos mais freqüentemente usados são:

a) *Substâncias depuradas pelo hepatócito.* Representam-se, principalmente, pela Rosa Bengala (RB). A RB, tetraiodo-tetraclorfluoresceína, foi inicialmente usada para estudo da função hepática (Delprat, 1923⁽⁹⁾), no que foi superada pela bromossulfaleína. Taplin e cols.⁽¹⁰⁾ aplicaram a RB ao estudo isotópico do fígado, marcando-a com ¹³¹I. Em menor escala tem sido usada com ¹²⁵I (Sheer e cols.⁽¹¹⁾, Ben-Porath e cols.⁽⁷⁾, Harper e cols.⁽⁶⁾, Endlich e cols.⁽¹⁶⁾). Segundo estes autores, o emprêgo do ¹²⁵I permite melhores imagens em virtude de sua absorção ao nível dos tecidos (energia de 35 keV). Em consequência disto serão mais facilmente surpreendidas zonas não captantes de localização superficial, o que parece ser mais freqüente do que as lesões profundas.

A RB ¹³¹I é de rápida depuração e excreção, tendo tempo útil muito próximo do tempo ne-

1 Trabalho realizado no Lab. de Radiois. e na Seção de Gastrent. da 1.ª Clin. Méd. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo, e no Inst. de En. Atôm. da Com. Nac. de En. Nuclear da Univ. de S. Paulo.

Apresentado para publicação em 10/2/66; aprovado em 26/5/66.

* Pesquisador do Inst. de En. Atôm.

** Assist. da 13.ª Clin. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo.

*** Bolsista da Com. Nac. de En. Atôm.

**** Bolsista do Inst. de En. Atôm.

***** Chefe da Div. de Radiobiol. do Inst. de En. Atôm.

Prof.-assist. da 13.ª Clin. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo; Chefe da Seção de Gastrent. da 1.ª Clin. Méd.

cessário à realização da prova, com a vantagem de meia-vida efetiva curta e conseqüente pequena exposição radiológica da glândula.

b) *Substâncias coloidais*. Neste grupo estão o ouro coloidal (^{198}Au), a albumina sérica humana desnaturada parcialmente pelo calor, os micro e macro agregados obtidos pela desnaturação variável da mesma albumina (Taplin e cols.²⁹) e os fosfatos de cromo coloidais. Elementos radioativos diversos têm sido usados na identificação dessas micelas, tais como o radio-iodo, radiocerômio, radiotecnécio, etc. (Harper e cols.²⁹).

Os colóides são depurados pelo SRE hepático (Sheppard e cols.²⁹) e oferecem tempos relativamente longos de detecção, podendo-se acompanhar a imagem durante 24 horas e mais (Donato e cols.²⁹), de modo a permitir um mais amplo período experimental do que o peculiar à RB. Suas meias-vidas efetivas são bem maiores do que a da RB, fato que deve ser sempre levado em conta no cômputo dos aspectos desmétricos do problema (Gomez Crespo e cols.²⁹).

Do ponto de vista instrumental temos operado com mapeadores N. Chicago com e sem circuito de corte. Sempre que possível procuramos operar no fotopico do radionucléido utilizado. Os detectores direcionais sempre foram multicanaís cônicos focalizadores com número de canais variando de 16 a 69, na dependência do tamanho do cristal (2 x 2 ou 3 x 3 polegadas).

Acreditamos que o registro óptico, quando convenientemente explorado através de um racional compromisso entre sensibilidade do filme e ritmo de contagens, possa oferecer imagens melhores. No entanto, seu preço elevado não nos parece adequada contrapartida a eventuais refinamentos de imagem. Reais vantagens pode oferecer o ulterior estudo do filme através de um sistema de circuito fechado de TV.

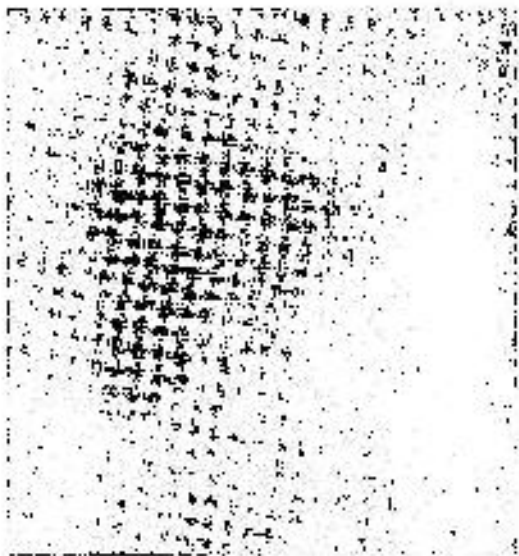


Fig. 1 — Cintilograma hepático em normal brevílineo ^{198}Au como indicador. Supressão da radioatividade de fundo por "circuito de corte". Notar o desborde do arco costal pelo rebôrdio hepático.

As doses empregadas são da ordem de 2 a 4 microc./kg para o ouro, 3 a 6 microc./kg para a RB, 10 a 15 microc./kg para o tecnécio. Contrastes muito satisfatórios são obtidos com RB administrada por infusão contínua, na dose de 5 a 7 microc./minuto.

O mapeamento é iniciado logo após a administração, no caso da RB e do tecnécio; horas depois, quando se usam colóides. Iniciar-se-á a varredura da área no sentido crânio-caudal com a RB para aumentar as possibilidades de uma boa visibilização da vesícula; êsse cuidado é desnecessário para os colóides, uma vez que os mesmos, não sendo excretados pela bile, não se concentram na vesícula. Não será ocioso alertar, a quantos se proponham usar a RB, contra falsas imagens conseqüentes ao registro da radioatividade ao nível das alças intestinais.

A projeção de rotina é a ântero-posterior, o que não exclui outras, principalmente o perfil direito e a pôstero-anterior, escolhidas quando imagens em projeção ventral sugerem condições geométricas de melhor resolução nas demais projeções.

CINTILOGRAMA HEPATICO NORMAL

O hepatocintilograma, como qualquer outra técnica morfológica, fornece dados relativos a sede, forma, tamanho e homogeneidade da estrutura hepática.

Quanto ao aspecto morfológico há que se assinalar a variabilidade biotipológica, sendo que o longitipo é portador de área hepática cintilográfica que raramente ultrapassa o rebôrdio costal, enquanto que no brevítipo a área de projeção desborda, geralmente, o arco costal. As figs. 1 e 2 representam casos normais, observando-se na fig. 1 a morfologia típica do figado no brevílineo; na fig. 2 observa-se a imagem relativa à vesícula biliar, como se obtém com RB (hepatocolecistograma cintilográfico). Cintra do Prado e Segreto, entre nós, estudaram a vesícula pelo Telepaque marcado, denominando a técnica de colecintilografia (³).

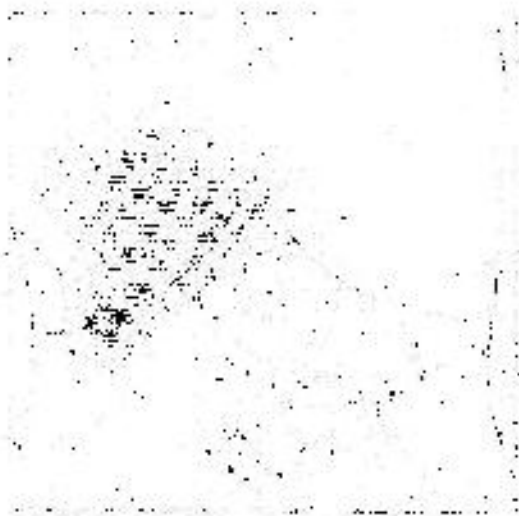


Fig. 2 — Cintilograma hepático em normal. RB como indicador. Notar a imagem da vesícula biliar.

QUADRO I — VALORES INDIVIDUAIS DA ÁREA HEPÁTICA EM NORMAIS. MÉDIA E RESPECTIVO DESVIO PADRÃO. MÉDIA E DESVIO PADRÃO NORMALIZADOS PARA A SUPERFÍCIE CORPORAL. ÁREA DA PROJEÇÃO HEPÁTICA ANTERO-POSTERIOR OBTIDA ATRAVÉS DO CINTILOGRAMA.

Caso n.º	Sexo	Área total cm ²	Superfície corporal	Área hepática (cm ²) por cm ² de SC
1	m	157	1,74	90
2	m	152	1,65	92
3	m	162	1,78	91
4	m	141	1,58	89
5	m	138	1,60	86
6	m	146	1,62	90
7	f	139	1,53	91
8	m	144	1,55	93
9	m	161	1,77	91
10	f	126	1,40	90
11	f	156	1,76	89
12	m	152	1,62	94
13	m	149	1,68	89
14	m	153	1,69	96
15	m	136	1,45	94
16	m	133	1,50	89
17	f	123	1,42	87
18	m	165	1,80	92
19	f	149	1,60	93
20	f	134	1,50	89
21	m	165	1,78	93
22	f	136	1,45	94
23	f	140	1,55	90
24	f	146	1,70	86
25	f	120	1,35	89
26	m	132	1,55	85
27	f	110	1,30	84
28	m	127	1,48	95
29	f	128	1,33	96
30	f	128	1,35	95

Média da área total = 142,3 ± 14,23.

Média da área hepática por m² de SC = 90,6 ± 3,4.

Seguindo de perto a descrição de Caroli e cols.⁽⁷⁾ podemos dizer que a área hepática que se projeta tem a forma de um triângulo-curvilíneo, sendo possível, na maioria das vezes, reconhecer-se a depressão cardíaca do lobo esquerdo e o hilo hepático.

No que diz respeito às dimensões, estudamos 30 indivíduos normais (17 do sexo masculino e 13 do sexo feminino com idades entre 25 e 50 anos). Demarcamos os limites hepáticos no mapa, avaliando a área de projeção por processo gravimétrico e expressando os resultados em cm². Encontramos o valor médio de 142,3 cm² ± 14,2. Normalizando-se os valores para a superfície cor-

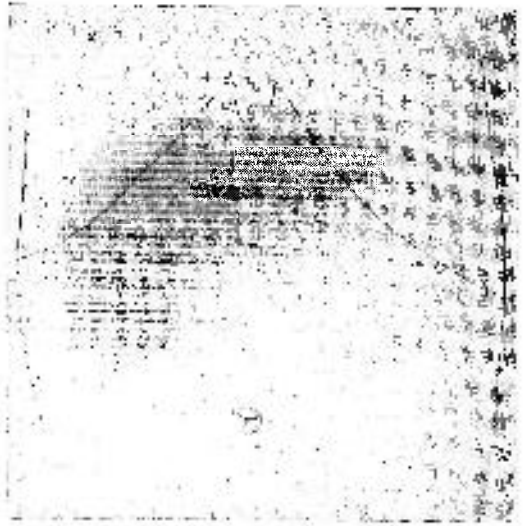


Fig. 3 — Cintilograma hepático normal de indivíduo simulando hepatomegalia por derrame quístico encistado.

pórea, a dispersão dos mesmos cai consideravelmente, permitindo estabelecer o valor médio de 90,6 cm² ± 3,4 de área hepática por metro quadrado de superfície corporal. Este dado está na mesma ordem de grandeza do que verificaram Naftalia e Leevy⁽²²⁾. No quadro I reproduzimos os valores por nós obtidos.

CINTILOGRAMA HEPÁTICO PATOLÓGICO

Os dados de situação, dimensões e homogeneidade do fígado, correlacionados, fornecem informações muito úteis na prática. Note-se, neste particular, a inexistência de outro método não inócuo que nos forneça melhor visibilização indireta do fígado. As diversas técnicas aplicadas à exploração do órgão (esplenoportografia, laparoscopia, biópsia, etc.) não excluem a oportunidade do hepatocintilograma, antes por ele se completando (Doehner²³, Bergstrand⁴, Leger e cols., Krolmer e cols.^{24, 25}). Poderá ser o cintilograma guia precioso para a realização de punção ou biópsia, bem como poderá fornecer informes relativos a dimensões patológicas, deslocamentos, inversões viscerais, etc. (fig. 3).

De grande valia são os dados referentes à falta de homogeneidade no cintilograma hepático a apontar áreas não captantes ("frias"), verdadeiras imagens negativas que atestam a existência de tecidos anormais, não ativos (tumores, abscessos, cistos, etc.). Daí o interesse cada vez maior em se apurar mais e mais a representação cintilográfica, visando detectar áreas "frias" cada vez menores.

1. *Tumores hepáticos.* As neoplasias do fígado, primitivas ou metastáticas, desde que com diâmetro maior do que 2 cm, costumam revelar-se por áreas não captantes. Bender⁽²⁾, estudando 548 pacientes em que fez correlações anatomoclínicas, verificou que dos 402 pacientes com ma-

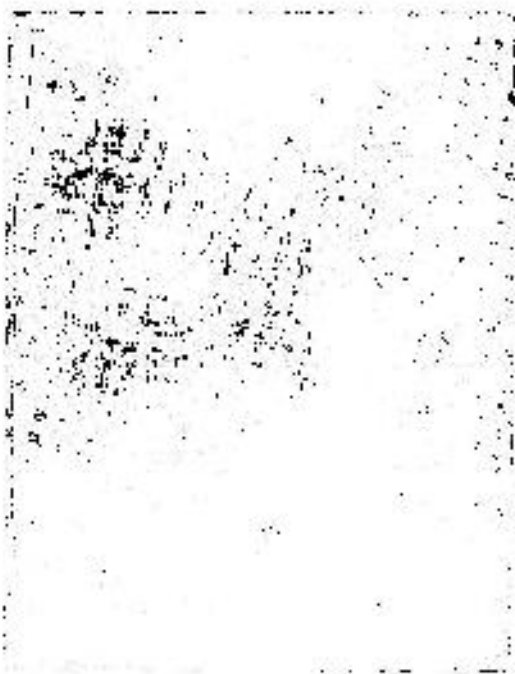


Fig. 4 — Cintilograma hepático em portador de metástases múltiplas de carcinoma gástrico. Notar as áreas "frias" representativas das lesões cancerosas. ¹⁹⁸Au com "circuito de corte".



Fig. 6 — Cintilograma hepático em criança portadora de hepatoma. A linha de trações delimita o bordo inferior do fígado. Notar a considerável área "fria". ¹⁹⁸Au.

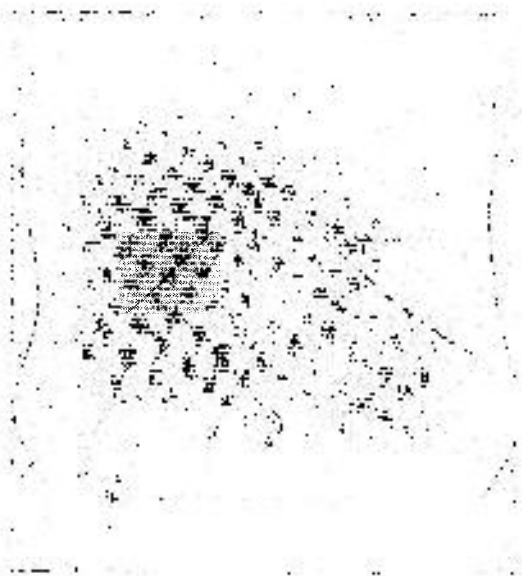


Fig. 5 — Cintilograma hepático em portador de metástase de carcinoma gástrico. RB como indicador. Área "fria" e imagem vesicular. Notar área ativa extra-hepática correspondente ao indicador marcado no intestino.

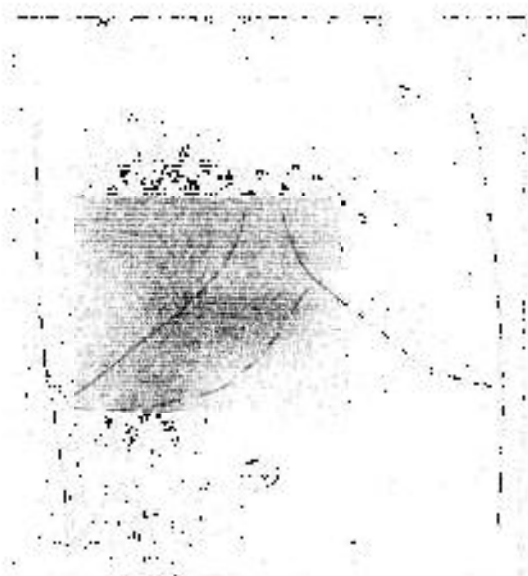


Fig. 7 — Cintilograma hepático. Imagem lacunar de metástase de carcinoma com aspecto sugestivo de abscesso. ¹⁹⁸Au.

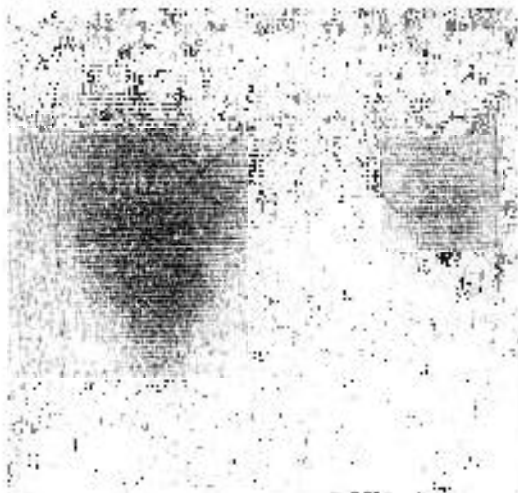


Fig. 8 — Cintilograma hepático. ^{198}Au . Hepatoma. Nota-se a presença de área atica à esquerda, correspondente ao tumor.

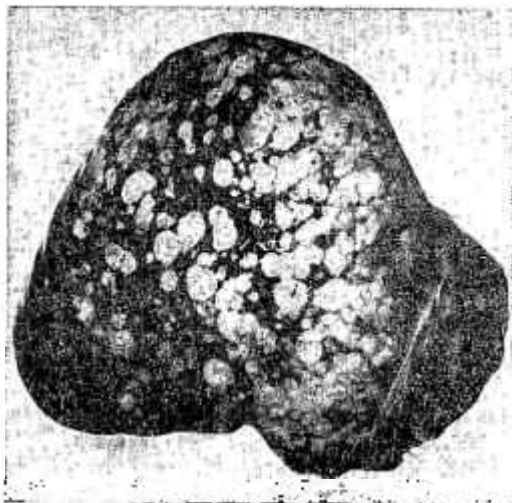


Fig. 8A — Foto do fígado do caso da fig. 8, mostrando a correspondência entre o cintilograma e a distribuição do tumor na peça anatômica.

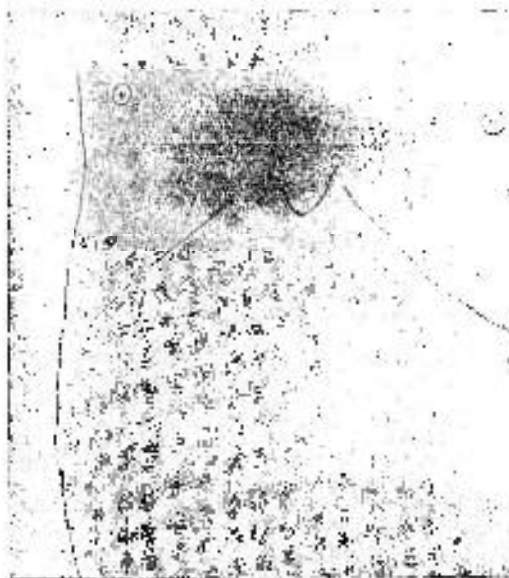


Fig. 9 — Cintilograma hepático. ^{198}Au . Cirrose hepática. Nota-se a diminuição sensível da área de projeção hepática.

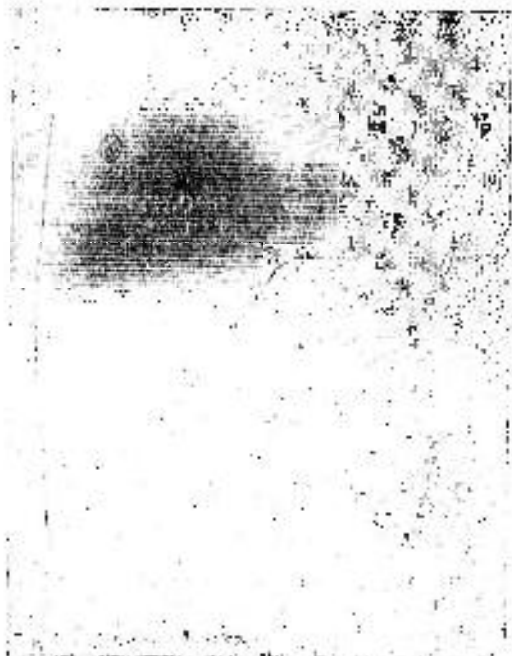


Fig. 10 — Cintilograma hepático. ^{198}Au . Cirrose hepática com ascite. Nota-se a redução relativa da área hepática e seu deslocamento cranial pela presença de ascite intra-abdominal.

peamento normal. 83% foram confirmados quanto ao diagnóstico de neoplasia; 17% foram falsos positivos; destes (69 pacientes) 39 (57%) eram portadores de cirrose ou de intensa infiltração gordurosa. Em 146 pacientes com mapeamento normal, 88% apresentaram fígado normal à necropsopia. Nos 18 casos restantes, o exame necropsópico revelou infiltração metastática; no entanto, tempos variáveis de até 2 anos decorreram do exame cintilográfico à necropsopia, daí poder-se pensar que as metástases se tenham instalado após o mapeamento.

Também tem sido usado o mapeamento hepático no estudo de tumores extra-hepáticos (O'Donnell²⁴) com algum sucesso.

De nossa casuística separamos os casos ilustrados nas figs. 4, 5, 6, 7, 8 e 8A que bem atestam a validade do método.

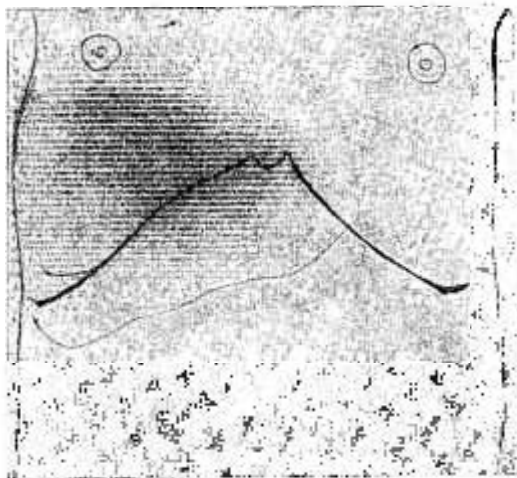


Fig. 11 — Cintilograma hepático. ¹⁹⁸Au. Abscesso séptico da porção inferior do lobo direito. Projeção ântero-posterior.

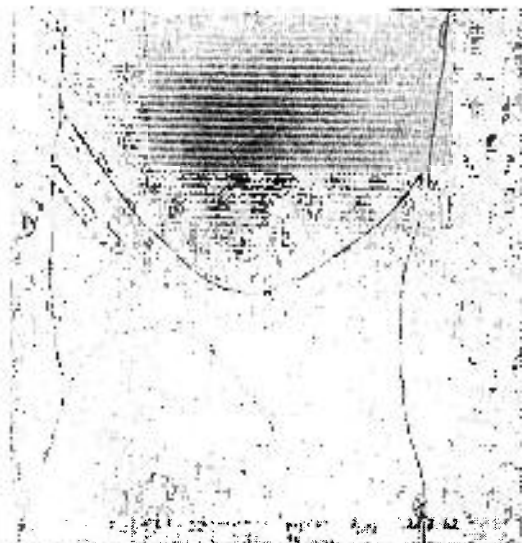


Fig. 11A — Mesmo caso da fig. 11. Projeção lateral. Notar a melhor resolução em virtude de condições geométricas mais adequadas.

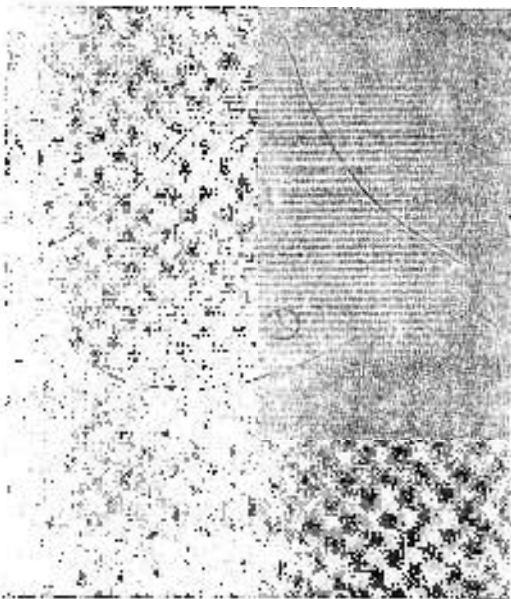


Fig. 12 — Cintilograma hepático. ¹⁹⁸Au. Abscesso amebiano. Imagem antes do início do tratamento.

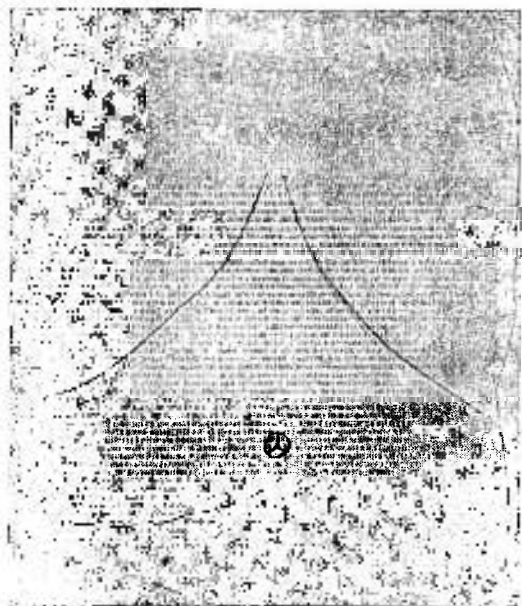


Fig. 12A — Mesmo caso da fig. 12, após 20 dias de tratamento. Notar a redução da imagem lacunar.

2. *Cirroses.* Nas cirroses há redução da radioatividade na área hepática, sendo o cintilograma irregularmente "apagado"; observa-se, muitas vezes, uma desproporção entre as dimensões semiológicas do fígado e aquelas que o mapeamento representa, com área menor neste (Donato e col.¹²). As figs. 9 e 10 mostram quadros típicos de cirrose.

3. *Outras entidades.* O mapeamento hepático tem-se mostrado útil em variada patologia, como no diagnóstico de abscessos sépticos ou ame-

bianos (Caroli e cols.⁷), da equinococose hepática (Doxiades e cols.¹³), no retículo-hemangioma (Caroli e cols.⁷), etc.

As figs. 11, 11A, 12 e 12A representam imagens correspondentes a abscessos, sendo as últimas relativas a abscesso amebiano e as duas primeiras a projeções diversas de um mesmo caso de abscedação séptica.

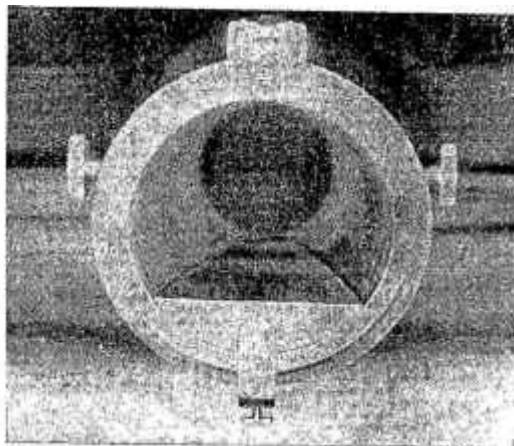


Fig. 13 — Vista frontal do colimador utilizado na monitoração catetera do fígado ou intestino. Nota-se a cunha de chumbo que determina a assimetria do campo visual do colimador.

PROVAS DE FUNÇÃO

Nos estudos funcionais do fígado tem tido larga aplicação a Rosa Bengala ²⁰¹Tl, devendo-se a Taplin ⁽²⁰⁾ as primeiras observações. Seguiram-se aprimoramentos e inovações tecnológicas, citando-se, entre outros, os de Nordyke e Blahde ⁽²²⁾, Lowenstein ⁽²³⁾, Marshal ⁽²¹⁾ e Dobson ⁽¹⁹⁾.

De início endereçou-se o estudo à captação-excreção pelo fígado, à depuração sanguínea e ao tempo de aparecimento intestinal da radioatividade, após a administração intravenosa de RB.

A curva de captação-excreção obtém-se pelo registro das variações da radioatividade, em função de tempo, ao nível da área hepática. Os dados relativos ao ritmo de depuração sanguínea resultam das variações da radioatividade hemática, que podem ser avaliadas ou pela medida *in vitro* de amostras seriadas de sangue, ou pela monitorização externa de área inteiramente vascularizada, qual seja a região temporal (Nordyke e Blahde ²²).

A curva de decaimento sanguíneo haveria de ser complementar da hepática, desde que o índice de extração da RB fôsse unitário ou muito próximo da unidade. Essa correspondência de representação em espelho, entretanto, não é completa, eis que outras estruturas entram com seus componentes de depuração (rim), não se olvidando também uma parcela de retro-alimentação plasmática cumprida por ciclo êntero-hepático. Por êsse motivo, a partir de um certo momento, limitamo-nos ao estudo dos ritmos de captação e excreção mercê da monitorização externa da área hepática.

Outras aplicações funcionais, além das citadas e de que nos ocuparemos adiante, foram objeto de estudo por diversos autores, como a estimativa do fluxo hepático e suas correlações clínicas e o estudo das atresias das vias biliares.

O problema da determinação do fluxo hepático pode ser abordado através de técnicas de depuração. É indispensável, no entanto, que o indicador usado seja removido da circulação com

índice de extração igual ou próximo da unidade. Em face desta premissa metodológica, a RB não é adequada porquanto já foi referida.

Passou-se a utilizar o ouro coloidal na presunção de que seria depurado seletivamente pelo SRE hepático. Verificou-se, contudo, que o tamanho das micelas coloidais é crítico no que toca ao índice de extração. Trabalho em andamento em nosso serviço parece demonstrar ritmos de depuração diferentes e peculiares a cada população de micelas. Dada a controvérsia existente (Dobson ¹⁹, Vetter e cols. ²⁴, Krooke ²⁵, Kallai e col. ²²) limitamo-nos, por ora, a citar essa possibilidade. Malgrado essas restrições de caráter metodológico, referências há na literatura de que o fluxo hepático efetivo encontra-se alterado em numerosos estados patológicos.

Kallai e cols. ⁽²²⁾ avaliaram o fluxo hepático em 27 cirróticos (13 compensados e 14 descompensados) e em 19 normais, alcançando valores significativos de queda de fluxo nos cirróticos, especialmente nos descompensados.

Os isótopos radioativos foram aplicados também ao estudo das atresias das vias biliares. Segundo Brent e Gepper ⁽²⁶⁾, Ghadimi e cols. ⁽²⁷⁾, excreção fecal superior a 10% da dose de RB administrada, torna pouco provável o diagnóstico de atresia, sendo o mesmo compatível com a excreção de até, no máximo, 5% da dose. Este assunto está sendo revisto em nosso laboratório, com resultados iniciais da mesma ordem da grandeza dos apontados acima.

MÉTODOS

Pelos motivos já referidos simplificamos a coleta dos dados relativos à captação-excreção ao simples registro das variações da radioatividade, em função de tempo, colhidas diretamente sobre a área hepática.

Um detector de cintilação (NaI-Tl) dotado de um cristal de 2 x 2 polegadas com colimador grande angular é colocado com centro sobre a linha hemiclavicular e bordo ligeiramente acima do rebordo costal. Um ângulo de cerca de 10% sobre a horizontal e no sentido cranial é dado ao colimador. No interior do colimador, em correspondência de seu arco orientado caudalmente, insere-se uma secção de cone de chumbo que modifica o campo visual de tal forma a amputar as contribuições oriundas das porções mais baixas da área hepática e, em especial, as de origem vesicular (fig. 13). Os cuidados na localização do colimador e sua forma peculiar objetivam obter, ao lado de alta eficiência geométrica, informações relativas tão-somente à área hepática, com máxima exclusão das contribuições eventualmente originadas ao nível da vesícula biliar, onde, na dependência de sua própria função, iremos encontrar uma variação de atividade defasada e de certo modo inversa à da área hepática.

O detector é ligado a uma fonte de alta tensão, amplificador, analisador de impulsos, medidor de razão e registrador linear (fig. 14).

Situado o detector injetam-se intravenosamente doses de RB da ordem de 0,7-1,0 microc./kg de peso corpóreo. Sem alterar as relações espaciais paciente/detector, registram-se as varia-

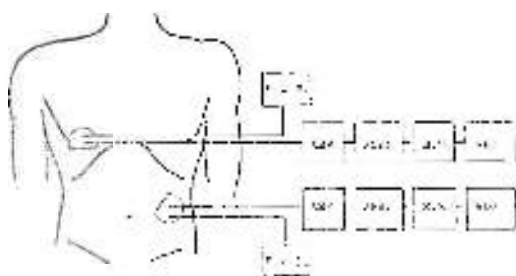


Fig. 14 — Esquema em blocos do sistema de detecção utilizado para a monitorização externa das radioatividades hepática e intestinal. Notar a posição dos detectores. FAT = fonte de alta tensão; AMP = amplificador; ANAL = analisador de impulsos; MR = medidor de razão; e REG = registrador potenciométrico.



Fig. 15 — Gráfico semilogarítmico das variações da radioatividade hepática em função de tempo, por RB, em normal. Análise gráfica segundo Lowenstein. Os meios-tempos de captura e de excreção acham-se representados.

ções da radioatividade durante 40 a 60 minutos. Os dados experimentais são transferidos, como contagens líquidas em função de tempo, para um gráfico semilogarítmico. A curva assim obtida é analisada graficamente segundo a clássica interpretação de Lowenstein (12). Para que os dados experimentais permitam uma adequada extrapolação do ramo descendente é necessário que a prova seja prolongada freqüentes vezes, pelo menos por 60 minutos. Calculam-se, assim, os meios-tempos ($t_{1/2}$) de captura e de excreção parâmetros das fases de depuração e excreção do corante marcado pela célula hepática.



Fig. 16 — Gráfico semilogarítmico das variações da radioatividade hepática em função de tempo, por RB, em portador de hepatite. Notar os meios-tempos de captura e excreção.

Quando nos interessam também informes relativos ao tempo de aparecimento da radioatividade ao nível da área intestinal, situamos outro detector no quadrante esquerdo do abdome, orientando a cunha de chumbo inserida no colimador de tal forma a frear especificamente as radiações oriundas das áreas vesicular e hepática (fig. 14). O sistema de medida é idêntico ao descrito anteriormente. O tempo de observação é de 60 ou mais minutos, dependendo do andamento da prova.

Consideramos como significativa da real chegada de bile marcada no intestino uma deflexão dupla da registrada inicialmente, logo após a injeção do indicador radioativo.

CAPTAÇÃO E EXCREÇÃO HEPÁTICAS

No indivíduo normal temos verificado $t_{1/2}$ de captura da ordem de 9 minutos e $t_{1/2}$ de 90 minutos (fig. 15).

Embora não tenhamos ainda sistematizado correlações de dados anatomo-clínicos e de ritmos de captura-excreção, a experiência até agora acumulada está a indicar que um $t_{1/2}$ de captura aumentado é sugestivo de lesão hepatocelular, enquanto o aumento do $t_{1/2}$ de excreção é mais próprio das formas obstrutivas intra ou extra-hepáticas.

Exemplo típico das alterações nos parâmetros desta prova é representado pela evolução da hepatite aguda a vírus. Na fase inicial da moléstia há apenas um comprometimento sensível do $t_{1/2}$ de captura hepática. Em fase já mais avançada,



Fig. 17 — Gráfico semilogarítmico das variações da radioatividade hepática em função do tempo, por RB, em portador de icterícia calculosa. Notar o prolongamento do meio-tempo de excreção.

soma-se um componente de comprometimento de drenagem e, por fim, na fase resolutive é o $t_{1/2}$ de captação o primeiro a regredir e a voltar aos valores normais. Este andamento quadra bem com o conceito clínico da evolução da moléstia (fig. 16).

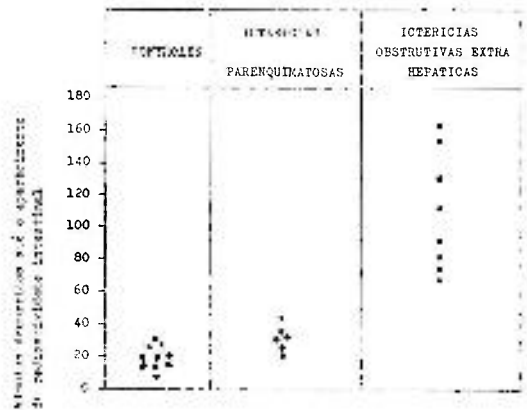
Nas icterícias obstrutivas recentes, os valores do $t_{1/2}$ de captação são geralmente normais, enquanto o $t_{1/2}$ de excreção se apresenta consideravelmente aumentado (fig. 17). Nos pós-operatórios destes casos, assistimos a um progressivo encurtamento do $t_{1/2}$ de excreção que se normaliza decorridos, em média, 35 a 45 dias.

Os nossos achados encontram correspondência na literatura (Marshall⁶¹, Snell⁶², Nordyke⁶³), merecendo o assunto, entretanto, maiores verificações, especialmente no que toca à correlação com os índices clássicos de função hepática.

TEMPO DE APARECIMENTO INTESTINAL DA ROSA-BENGALA

Nordyke e Blahde⁽⁶⁴⁾ introduziram a contagem abdominal como medida da excreção biliar de RB e como índice de perviabilidade das vias excretoras hepáticas. Parâmetro deste aspecto seria o tempo de aparecimento intestinal da radioatividade, caracterizado pelo momento em que o colimador aplicado ao abdome passe a apontar a presença franca de radioatividade.

Os estudos já realizados a respeito mostram, como era de se esperar, uma dilatação daquele tempo nos processos obstrutivos extra-hepáticos



Quadro II — Tempo de aparecimento da radioatividade intestinal por RB em normais, portadores de ictericias parenquimatosas e em portadores de ictericias obstrutivas extra-hepáticas.

de certa monta (Caroli⁷, Garcia¹⁶). Caroli encontrou os tempos seguintes: a) de 12 a 17 minutos — indivíduos normais; b) igual ou inferior nas hepatites ictericias; c) superior a 25 minutos nos casos de obstrução extra-hepática parcial.

Em algumas técnicas (Kellershonn⁶⁵, Garcia⁷) usam-se substâncias cologagas como potencializadoras da prova.

Uma contribuição mais delicada e de maior valor prático da determinação do aparecimento intestinal seria a discriminação entre um componente obstrutivo intra-hepático e obstruções extra-hepáticas, Berk⁽⁶⁶⁾ encarou mais de perto este aspecto, não chegando a resultados demonstrativos.

O quadro II resume nossas observações relativas ao tempo de aparecimento intestinal da RB. Como assinalamos na descrição do método, utilizamos apenas dois detectores, considerando como representativo do tempo baseado aquêle necessário à chegada franca do indicador no intestino, valor este que é caracterizado pelo dobro da deflexão inicial observada na curva intestinal logo após a administração da dose. A isso fomos levados por termos verificado, em pacientes seguramente isentos de qualquer comunicação entre o fígado e o duodeno, a presença de pequenos níveis de radiação, ligados, a nosso ver, ao próprio ciclo entero-circulatório da RB.

Estudamos 24 pacientes adultos, de ambos os sexos, assim distribuídos: 10 normais, 6 portadores de icterícia parenquimatosa clínica e laboratorialmente definida e 8 portadores de icterícia extra-hepática intensa, seguidas de comprovação cirúrgica.

A análise do quadro II mostra-nos a nítida discriminação entre os portadores de icterícia obstrutiva extra-hepática e os demais. As formas parenquimatosas de icterícia não se separam apreciavelmente dos normais neste aspecto da investigação. Nas formas obstrutivas extra-hepáticas, todas acentuadamente ictericias, o tempo de aparecimento intestinal variou entre 70 e 170 minutos, quando o limite superior nos normais foi de pouco mais de 30 minutos. Em 2 casos de icterícia parenquimatosa encontramos valores superiores a 30^(67, 68).

COMENTARIOS

As provas com radioisótopos aplicadas à semiótica hepática, tal como se apresentam em seu atual estado de desenvolvimento, já se podem considerar mercedoras de maior divulgação e experimentação, uma vez que permitem colher informações nem sempre alcançáveis pelas metodologias clássicas.

Dentre elas avultam, nesse sentido, as informações colhidas através do mapeamento hepático que, como aproximação morfológica da patologia hepática, é certamente superior a qualquer outra técnica. Além do mais, sua baixa exposição radiológica, inferior a uma série de radiografias abdominais, permite sua repetição, mesmo a prazos de tempo relativamente curtos, o que confere ao método valor no seguimento da moléstia.

As técnicas de depuração, se ainda não apresentaram resultados de molde a impô-las na rotina semiológica do fígado, deve-se, a nosso ver, ao seu relativo desconhecimento de um lado e de outro, ao fato de, talvez, ainda não se ter encontrado ou produzido a substância indicadora ideal, ou seja, aquela que apresente um índice de depuração unitário e que seja facilmente identificável com um isótopo gama-emissor de meia-vida física razoavelmente curta.

No diagnóstico diferencial das icterícias assume valor representativo o "tempo de aparecimento intestinal da RB", dada a dilatação do mesmo nos processos obstrutivos. Não se chegou, pelo menos até o momento, à discriminação entre processos intra-hepáticos com colestase apreciável e obstruções primariamente extra-hepáticas.

CONCLUSÕES

1) O mapeamento hepático já tem valor próprio e definido como método de exploração morfológica do fígado, oferecendo múltiplas possibilidades diagnósticas.

2) As provas radioisotópicas de função hepática não se avantajam em relação aos métodos bioquímicos e eletroforéticos, talvez porque não se tenha chegado ao "indicador" ideal.

3) As provas de função e a cintilografia hepática demandam ainda maior experimentação, sobretudo quanto a correlações anatomoclínicas.

4) Estudando 30 indivíduos normais encontramos o valor médio de $90 \text{ cm}^2 \pm 3.4$ de área hepática por metro quadrado de superfície corporal.

5) O estudo do tempo de aparecimento intestinal da RB, em 24 pacientes icterícios, revelou nítida separação do grupo de icterícia obstrutiva, em que êsse tempo se mostrou apreciavelmente aumentado (70 a 170 minutos). Nos normais o tempo de aparecimento intestinal da RB foi de 30 minutos no máximo.

RESUMO

Os AA. apresentam a própria experiência quanto à aplicação de radioisótopos no estudo das hepatopatias.

Encarecem o valor do mapeamento hepático, descrevendo-o no indivíduo normal como em diversa patologia hepática, ilustrando-a com documentação própria.

Estudam a área de projeção hepática normal pelo hepatocintilograma, realizando-o em 30 indivíduos normais. Chegam ao valor médio de $90 \text{ cm}^2 \pm 3.4$ de área hepática por metro quadrado de superfície corporal.

Analizam o "tempo de aparecimento intestinal da RB" em 24 pacientes icterícios, verificando aumento significativo dêsse tempo no grupo de icterícias obstrutivas.

Fazem referência a outras aplicações e possibilidades dos radioisótopos em relação ao fígado, comentando paralelamente os dados da literatura.

RÉSUMÉ

L'emploi des radioisotopes dans l'étude des maladies du foie.

Les auteurs exposent les résultats de leur propre expérience quant à l'application des radioisotopes à l'étude des hépatopathies.

Ils soulignent l'importance de la "carte hépatique" dont ils font la description tant pour un foie normal que pour un foie atteint de diverses affections. Ils fournissent à l'égard de ces dernières une documentation appropriée.

Ils étudient la surface de projection hépatique normale à l'aide d'un hépato-scintillogramme qu'ils effectuent sur 30 individus normaux. Ils trouvent un rapport moyen de $90 \text{ cm}^2 \pm 3.4$ de surface hépatique pour un mètre carré de surface corporelle.

Ils analysent le "temps de l'arrivée dans l'intestin de la RB" chez 24 patients icteriques, et constatent un accroissement significatif de ce temps dans le groupe des icteres obstructifs.

Ils mentionnent d'autres applications des radioisotopes à l'étude du foie en commentant des publications qui se rapportent à la question.

SUMMARY

Radioisotopes in the diagnosis of hepatic diseases.

The AA. present their own experience on the application of radioisotopes in the diagnosis of hepatic diseases.

They show the utility of the hepatic scanning, describing it on normal individuals and in cases of hepatic pathology, adding personal observation.

Projection of the hepatic area was studied in 30 normal cases and the value of $90 \text{ cm}^2 \pm 3.4$ of hepatic area per square meter of body surface was obtained.

The AA. analyzed the "time of RB intestinal entry" in 24 cases of icterus, verifying the significant delay of this time in the group of obstructive icterus.

Other applications of radioisotopes in the study of the liver are also referred and some critical comments on the published data made.

BIBLIOGRAFIA

1. Bender, M. A.: in *Scintillation Scanning in Clinical Medicine*, Quin, J. L., Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1964, 178.
2. Bender, M. A. & Blau M.: A versatile, High Contrast Photo-scanner for the Localization of Human Tumors with Radioisotopes, *Int. J. of Appl. Rad & Isotopes* 4: 154, 1959.
3. Ben-Porath, M., Hochman, A. & Gross, J.: *Scanning with iodine 125*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, II, 71.
4. Bergstrand, I.: *Liver morphology in percutaneous lieno-portial venography*, in Atomic Medicine, Behrens, O. F., and King, R., Fourth Ed., Baltimore, The Williams & Williams Company, 1964, 427.
5. Berk, J. E., Kawaguchi, M., Soble, A. R. & Goldstein, S. E.: Differential diagnosis of jaundice, *Arch. Int. Med.* 111: 323, 1963.
6. Brent, R. L. & Gepper, L. J.: The use of radioactive rose bengal in the evaluation of infantile jaundice, *A. M. A. J. Dis. Child.* 98: 720, 1959.
7. Caroli, J., Jammot, H. & Renault, H.: Étude de la Rose Bengale marqué comme test fonctionnel et procédé d'hépatographie, *La Sem. Hop.* 34: 82, 1958.
8. Cintra do Prado, P. & Segreto, C.: Estudo da vesícula biliar pela colecintilografia, *Rev. Paul. Med.* 60: 72, 1962.
9. Delprat, G. D. Jr.: Studies on liver function — rose bengal elimination from the blood as influenced by liver injury, *Arch. Int. Med.* 32: 401, 1923.
10. Dobson, E. L. & Jones H. B.: The behaviour of intravenously injected particulate material. Its rate of disappearance from the blood stream as a measure of liver blood flow, *Act. Med. Scandinav. Suppl.* 273, 144, 1952.
11. Dobson, E. L., Warner, C. F., Finney, C. R. & Johnstone, M. E.: The measurement of liver circulation by means of the colloidal disappearance rate, I — Liver flow in normal young men, *Circulation* 7: 690, 1953.
12. Doehner, G.: Scintillography and portography. Their value in diagnosis of liver disease, *Radiology* 74: 912, 1960.
13. Donato, L., Becchini, M. P. & Panicchi, S.: *Liver scanning with colloidal radiogold*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1959, 87.
14. Doxiades, T., Gatsou, P., Ikkos, D., Merikas, G. & Nastos, A.: *The value of liver scanning in the diagnosis of echinococcus disease of liver*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, II, 389.
15. Endlich, H. L., Harper, P. V., Beck, R., Siemens, W. & Lathrop, K. A.: The use of ¹²⁵I to increase isotope scanning resolution, *Am. J. Roent. Radiumth. Nucl. Med.* 87: 148, 1962.
16. Garcia, A. M., Kamauluddin, A., Wegst, A. V. & Beierwalties, W. H.: ¹³¹I Rose Bengal Test of Liver Function, *Gastroenterology* 37: 725, 1959.
17. Ghadimi, H. & Sass-Kortsak A.: Evaluation of the radioactive rose bengal test for the differential diagnosis of obstructive jaundice in infants, *New England J. Med.* 265: 351, 1961.
18. Gomez Crespo, G., MacIntyre, W. J. & Christie, J. H.: A comparison of ¹³¹I Rose Bengal and colloidal ¹⁹⁸Au in Liver scanning, *Am. J. Roentgnol. Rad. Nucl. Med.* 88: 296, 1962.
19. Harper, P. V., Lathrop, K. A., McCardie, R. J. & Andross, G.: *The use of Technetium 99m as a clinical scanning agent for thyroid, liver and brain*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, II, 44.
20. Harper, P. V., Siemens, W. D., Lathrop, K. A. & Endlich, H. L.: Production and uses of ¹²⁵I, *J. Nucl. Med.* 4: 277, 1963.
21. Kakehi, H., Arimizu, N. & Uchiyama, G.: *A new method for colour scanning in Medical Radioisotope Scanning*, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, I, 451.
22. Kallai, L., Ivancevic, D., Hann, A., Hadzic, N., Knezevic, S. & Simonovic, I.: The Estimation with Radioactive Colloidal Gold of Liver Blood Flow in Cirrhotic Patients, *Act. Med. Scand.* 178: 233, 1965.
23. Kellershohn, C., Desgrez, A. & Caroli, J.: *Rose Bengale marqué*, in Rapport C. E. A. n.º 1.990, Paris, 1961.
24. Krohmer, J., S. & Bonte, F. J.: Scintillation scanning of the liver, *Am. J. Roentgnol. Radiumth. Nucl. Med.*, 88: 269, 1962.
25. Krohmer, J. S., Bonte, F. J., Elmendorf, E., Presley, N. L. & Andrews, G. T.: Scintillation scanning of the liver, *Am. J. Roentgnol. Radiumth. Nucl. Med.* 88: 275, 1962.
26. Krook, H.: Circulatory studies in Liver Cirrhosis; *Acta Med. Scand. Suppl.* 318, 1958.
27. Leger, L., Desgrez, A. & Magdelaine, M.: L'exploration morphologique comparée du foie par splenoportographie et scintillographie, *La Presse Med.* 71, Suppl. 34, 170, 1963.
28. Löwenstein, J. M.: Radioactive Rose Bengal Test as a quantitative measure of liver function, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 93: 377, 1956.
29. McIntyre, W. J.: A method for the visualization of the configuration and structure of the liver. Part A. Preliminary Clinical Investigation, *Am. J. Roentgnol. Radiumth. Nucl. Med.* 77: 455, 1957.
30. Mallard, J. H., Dugan, M. H., Myers, M. J. & Wilks, R. J.: *An analysis of quantitative colour display for scanning*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, I, 423.
31. Marshall, W. & Kozoll, D. D.: Liver uptake and blood clearance studies of radioactive (¹³¹I) Rose Bengal, *J. Lab. Clin. Med.* 48: 924, 1956.
32. Naftalis, J. & Loevy, C. M.: Clinical estimation of liver size, *Am. J. Dig. Dis.* 8: 236, 1963.
33. Nørdyke, R. A. & Bladde, W. H.: The differential diagnosis of biliary tract obstruction with radioactive rose bengal, *J. Lab. & Clin. Med.* 51: 565, 1958.
34. O'Donnell, T. A.: Liver scanning for extrahepatic tumors, *Am. J. Roentgnol. Radiumth. Nucl. Med.* 90: 1.063, 1963.
35. Sheer, K. E., Zum Winkel, K. & Georgi, M.: *Compounds labelled with low-energy gamma-ray emitters for medical isotope scanning*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, II, 47.
36. Sheppard, C. W., Jordan, G. & Hahn, P. F.: Disappearance of isotopically labelled Gold Colloids from the Circulation of the Dog, *Am. J. Physiol.* 164: 345, 1951.
37. Snell, A. M., Thomas, S. F., Rejmer, G. W. & Mc Cormic, M.: Uptake and excretion of radioiodinated rose bengal in liver disease, *Gastroenterologia* 84: 430, 1956.
38. Sparchez, T., Gheorghesen, A., Steclaci, A., Merculiev, E. & Popovici, M.: *Le scintillogramme en coulerus du foie*, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, I, 473.
39. Taplin, G. V., Johnson, E. D., Dore, E. K. & Kaplan, H. S.: Organ visualization by photo-scanning using micro and macro-aggregates of radioalbumine, in Medical Radioisotope Scanning, Vienna, International Atomic Energy Agency, 1964, II, 3.
40. Taplin, G. V., Meredith, O. M. Jr. & Kade H.: The radioactive (¹³¹I tagged) rose bengal uptake — excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques, *J. Lab. & Clin. Med.* 45: 665, 1955.
41. Vetter, H., Grabner, G., Höfer, R., Neumayr, A. & Parzer, O.: Comparison of liver blood flow values estimated by the bromsulphalein and by the radiogold method, *J. Clin. Invest.* 35: 835, 1956.
42. Yagan, R., MacIntyre, W. J. & Christine, F. H.: Estimation of liver size by multiple cut off scintillation scanning technique, *Am. J. Roent. Radiumth. Nucl. Med.* 88: 289, 1962.