

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA

CAPTAÇÃO HEPATO-ESPLÊNICA DE
SUBSTÂNCIAS COLOIDAIS RADIOATIVAS
(^{99m}Tc e ^{113m}In)

BERNARDO LEÃO SPIRO
Tese de Conclusão
do Curso de Mestrado

MED
T
WI725
S759C
1979

PORTO ALEGRE

- 1979 -

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia

CAPTAÇÃO HEPATO-ESPLÊNICA DE SUBSTÂNCIAS COLOIDAIS
RADIOATIVAS (^{99m}Tc e ^{113m}In)

Nome: Bernardo Leão Spiro

Tese de conclusão do
Curso de Mestrado

Porto Alegre - 1979

Prof. Orientador:

Dr. José Cutin

Coorientação:

(Orientação estatística)

Prof. Dr. Angelo M.C.Fiori

S U M Á R I O

| | |
|--|----|
| Palavras prēvias | 3 |
| 1 - Introduçāo | 4 |
| 1.1 - Histōrico | 5 |
| 1.2 - Fatores interferentes na depuraçāo de colōides pelo SRE | 8 |
| 1.3 - Proposiçāo Experimental | 11 |
| 2 - Metodologia | 12 |
| 2.1 - Material | 13 |
| 2.2 - Grupos Experimentais | 14 |
| 2.3 - Mētodo | 15 |
| 3 - Resultados | 20 |
| 4 - Discussāo | 32 |
| 5 - Conclusōes | 39 |
| 6 - Resumo | 41 |
| 7 - Referēncias Bibliogrāficas | 44 |

PALAVRAS PRÉVIAS

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Radionuclídeos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, dirigido pelo Professor Walter Zelmanowitz.

Sinceros agradecimentos ao Professor José Cutin, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia (Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul) amigo, mestre e orientador, que não mediu esforços para ajudar-nos a trilhar os árduos caminhos que conduziram à realização desta tese.

Queremos expressar o nosso reconhecimento ao Professor Dr. Angelo M. C. Fiori, pela grande ajuda demonstrada através de sua generosa acolhida, assim como por sua orientação e apoio imprescindíveis à execução deste trabalho.

Agradecemos ao Professor Milton Zelmanowitz, com quem tivemos sempre a honra de trabalhar, e cuja efetiva colaboração, inteligência e probidade tiveram sensível significado na realização da tese.

Gostaríamos de expressar nossa gratidão ao Professor Dr. Angelo M. C. Fiori, ao Professor Edgar Mario Wagner e à Acadêmica Silvia Raquel Milman, pelas trabalhosas tarefas relativas aos cálculos e correlacionamentos estatísticos, para as quais se prontificaram com dedicação e afinho.

Agradecemos ao Professor Walter Zelmanowitz, pelos seus ensinamentos de mestre e coordenação de rumos, além de um decisivo e amigável estímulo, fruto de grande confiança, que contribuiu para dinamizar o trabalho.

Gostaríamos de agradecer, ainda, a todos aqueles que direta ou indiretamente, através de seu apoio, interesse e colaboração, contribuíram para a realização deste trabalho.

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

Historicamente, foi Metchnikoff, por volta de 1880, quem demonstrou a existência de células responsáveis pela defesa corporal (42).

Através destes estudos, evidenciou-se o fenômeno da fagocitose ("devouring cell") e ficou criado o conceito de imunidade celular.

Estudos posteriores sugeriram a presença de fatores séricos chamados estimulinas que atuavam nos leucócitos estimulando a fagocitose.

Deny e Leclef, em 1895, sugeriram que essas substâncias atuavam nas bactérias e não nos leucócitos (42).

Em 1903, Wright e Douglas demonstraram existir no soro uma substância que estimularia a fagocitose pelos leucócitos e que foi denominada opsonina. Sugeriram que essa substância atuando sobre as bactérias as tornaria mais suscetíveis à fagocitose (42).

Essas descobertas representaram uma ponte entre a teoria celular de Metchnikoff e a teoria humoral (2,5,21,42).

Alguns anos depois das observações de Metchnikoff, Ribbert demonstrou um armazenamento seletivo de corantes coloi

dais injetados endovenosamente em certas células do fígado, baço e medula óssea.

Nagoa, em 1920, enfatizou a intensa localização de tinta da Índia, administrada endovenosamente, nas células fagocíticas que margeavam os sinusóides do fígado, baço e medula óssea.

Posteriormente, em 1924, Aschoff introduziu na literatura o conceito de SRE, referindo-se a um grupo de células derivadas do mesênquima, que seriam formadas por um sistema difuso de macrófagos mononucleares sésseis e móveis e que teriam, em comum, a propriedade fisiológica de ingerir e acumular partículas estranhas coloidais. Houve controvérsias em relação ao conceito de Aschoff, porém, essas demonstraram ser apenas de ordem semântica. O importante é considerar que não são todas as células endoteliais e reticulares que têm capacidade de fagocitar, e a melhor denominação seria Sistema Macrofágico Hepático, Esplênico, etc. (42).

Apresentamos no quadro I um esquema que, com pequenas modificações, estabelecidas por Saba, representa o conceito de Aschoff. Obviamente, não está referido o sistema microfágico(42).

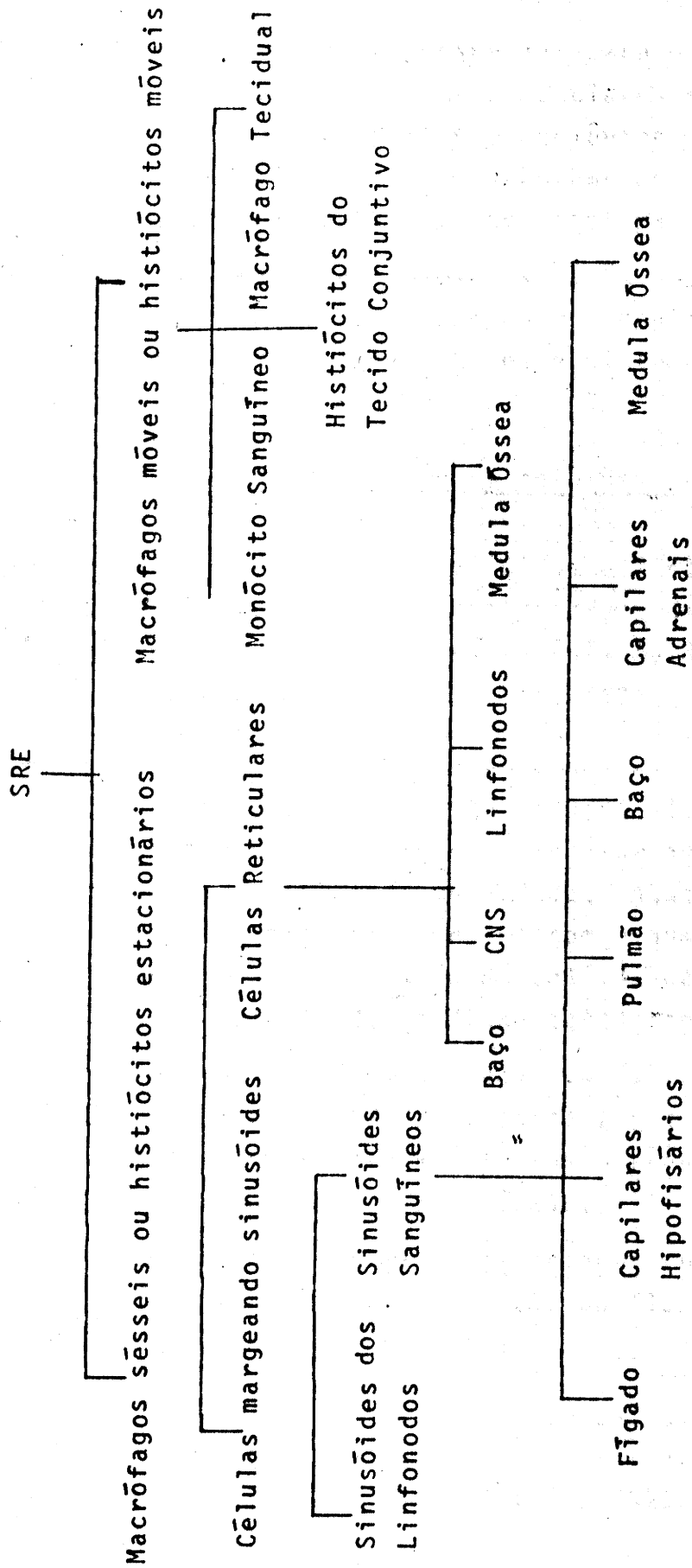
São de interesse específico os macrófagos fixos localizados nos sinusóides hepáticos, pulmonares, esplênicos e na medula óssea, considerando-se que são estas as células que participam em maior grau na depuração sanguínea de partículas estranhas.

Os macrófagos do fígado e do baço representam cerca de 85 a 95% da atividade fagocítica. As células mesenquimais hepáticas constituem 15 a 30% da totalidade celular do órgão (10,24,26,34,42) porém parece que apenas as células de Kupfer tem a propriedade de fagocitar (52).

A investigação da patologia hepática através dos estudos bioquímicos clássicos, com exceções, é bastante imprecisa e em sua maioria inespecífica (27). O estudo da função hepática poderia ser complementado por métodos radioisotópicos, que oferecem maior rapidez e precisão, embora necessitem do emprego de materiais radioativos de custo elevado, aparelhagem sofisticada e, às vezes, cálculos matemáticos complexos.

QUADRO I

Esquema representativo do Sistema Retículo Endotelial segundo conceito de Aschoff



Conhecendo-se da literatura especializada que a imensa massa de células fagocitárias fixas intravasculares são constituídas pelo sistema macrofágico hepático e esplênico, o estudo da função hepática poderia ser feito com substâncias preparadas especificamente para serem captadas por esse sistema.

A captação de partículas coloidais, além de depender da integridade anatômica e funcional do mesênquima, dependerá do fluxo sanguíneo que carregará as partículas a esse sistema.

1.2 Fatores interferentes na depuração de colóides pelo SRE

Uma variedade de fatores fisiológicos e físico-químicos podem alterar a depuração vascular e a distribuição das substâncias coloidais injetadas endovenosamente. Na relação de fatores descritos segue-se o roteiro proposto por Saba (42).

a) Fluxo sanguíneo - Este é especialmente importante em relação ao volume e velocidade no leito sinusoidal hepático. O fluxo sanguíneo hepático com resistência vascular aumentada tem sido associado com depuração coloidal retardada, enquanto que o aumento do fluxo via veia porta relaciona-se com o aumento de atividade do SRE. A eficiência da extração do colóide pelo fígado varia de forma inversa à velocidade do fluxo sanguíneo.

A maior ou menor participação relativa de diferentes órgãos, no caso fígado e baço, está relacionada com as diferenças de fluxo sanguíneo. Tais diferenças alteram marcadamente a quantidade de colóide transportada para o órgão.

Estados patológicos do fígado, associados com o aumento da resistência vascular hepática e depleção do fluxo sinusoidal provocam severa depleção fagocítica (7).

b) Tamanho do órgão - Biozzi e Benacerraf discutem a existência de uma relação entre o tamanho do órgão e a atividade do retículo endotélio e estabeleceram a relação (42):

$$a = \sqrt[3]{k} \times \frac{W}{WLS}$$

onde:

- a - Índice fagocítico corrigido
- k - constante de depuração
- W - peso corporal
- WLS - peso do fígado e do baço

O Índice fagocítico refere-se a variadas proporções relativas do órgão em relação a superfície corporal de diferentes espécies animais. Esse Índice não tem relação com diferentes tamanhos de fígado do homem.

c) Atividade metabólica - Estudos "in vitro" demonstram que a fagocitose é dependente de um gasto de energia. Isto sugere que a velocidade da atividade fagocítica pelo SRE depende da integridade metabólica das células retículo-endoteliais. Dados experimentais indicam que a ingestão de uma partícula depende de um gasto energético, enquanto que a simples aderência da partícula à membrana celular ocorre sem gasto de energia (20).

d) Opsoninas séricas e plasmáticas - A fagocitose de partículas coloidais pelo SRE pode ser estimulada por substâncias proteicas existentes em soro ou plasma de indivíduos normais, denominadas opsoninas (32,41). A atividade fagocítica intravascular deprimida tem sido associada com uma diminuição do nível de opsoninas circulantes, enquanto que um aumento da atividade do retículo endotélio relaciona-se com uma elevação das opsoninas (23, 40). O conhecimento da estrutura das opsoninas permanece enigmático. Ao lado de aumentar a fagocitose, tem sido sugerido que as opsoninas, no soro normal, podem mediar o mecanismo de reconhecimento, no animal não imune (39).

e) Anticorpos específicos - Os anticorpos específicos aumentam a velocidade de depuração vascular do antígeno pelo SRE e tem potente atividade opsonica, embora diferente das opsoninas séricas normais em termos de especificidade e dependência de estimulação anterior (42).

f) Estado funcional das células do SRE - Este é o maior fator determinante da velocidade de fagocitose intravascular (42). Alguns estudos implicam o estado alimentar (6), a temperatura (30) e a presença de infecções bacterianas (47). O mecanismo de ação da estimulação do SRE, pela maioria dos agentes, ainda está por ser determinado. Entretanto, supõe-se existir uma base celular ou humoral (3).

g) Tamanho das partículas - Partículas maiores são depuradas da circulação mais rapidamente que partículas menores de idêntica composição química. Este fato pode estar relacionado com a afinidade das células do SRE pelo volume ou pela massa das partículas. A depuração de partículas de diferentes tamanhos está também associada com a distribuição pelos diferentes órgãos.

O grande número de trabalhos (1,12,14,16,38,42,43,45,48,53,54) demonstra a importância desse fator na Medicina Nuclear; há, pois, a necessidade de pessoas habilitadas nos serviços de radioisótopos, para preparar colóides marcados com afinidades diferentes para fígado, baço, pulmões e medula óssea.

h) Dose - Um pequeno número de partículas primariamente fagocitadas pelo fígado, não podem ser consideradas como uma medida da atividade do SRE. Aumentando-se a dose, há um decréscimo de velocidade da depuração sanguínea e um aumento relativo do colóide em localização extrahepática. A saturação do "pool" de opsoninas pode ser confundida com a do SRE (7,15,32,35,38,42).

i) Cargas elétricas - Existem diferenças testadas "in vitro" entre partículas com cargas negativas ou positivas, no que se refere à velocidade da depuração sanguínea e distribuição pelos órgãos (42,45,50).

A opsonização das partículas está relacionada com a carga. Porém, não tem sido possível relacionar a carga elétrica das partículas "in vitro" e "in vivo". Algumas partículas com diferentes mobilidades eletroforéticas, na ausência de soro, tem

exibido mobilidades similares, quando incubadas com soro.

j) Superfície da partícula - Parece haver uma relação entre a superfície da partícula estranha ao organismo e a potencialidade do SRE em removê-la. O processo de discriminação, no entanto, ainda encontra-se em investigação (42).

Embora a lista de fatores que influenciam a atividade do SRE "in vivo" seja extensa, ela representa apenas uma fração dos fatores externos e internos.

1.3 Proposição Experimental

Desde o início da planificação do trabalho, sempre foi de nosso interesse estudar uma técnica, não invasiva, para o auxílio do diagnóstico de patologias e de uso clínico. A metodologia a ser adotada deveria estar adaptada às condições do nosso Serviço.

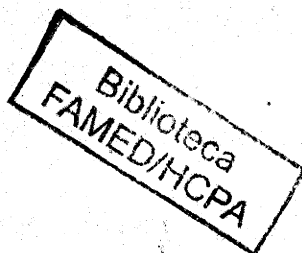
Após algumas tentativas em diferentes áreas e com diferentes métodos, resolvemos estudar o Sistema Reticuloendotelial (SRE) através de técnicas radioisotópicas.

A princípio, foi realizado um estudo da depuração plasmática de colóide (PVP-bicarbonato- ^{113m}In) e corante (Rosa bengala ^{131}I) pelo SRE e Hepatócitos, respectivamente. Após longo estudo e aplicação do método não obtivemos os resultados desejados em relação à sua aplicação prática e optamos por um método bem mais simples, de técnica mais fácil e de utilização imediata.

As alterações do fluxo hepático e esplênico bem como a integridade anatômica e funcional das células mesenquimais fagocitárias tem repercussão sobre o acúmulo de uma substância coloidal injetada endovenosamente. Tal fato poderia ser quantificado através de colimadores colocados sobre as regiões do fígado e baço, separadamente.

O estabelecimento de uma relação entre o número de contagens obtidas sobre estes órgãos poderia ser de auxílio diagnóstico em patologias com comprometimento hepático e/ou esplênico.

2 - METODOLOGIA



2 - METODOLOGIA

2.1 Material

Foram estudados pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para os quais foram solicitados, pelos médicos assistentes, estudos fotocintigráficos hepáticos e hepato-esplênicos, para auxílio diagnóstico.

As substâncias coloidais utilizadas para captação pelo Sistema Retículoendotelial (SRE) foram: ^{113m}In -PVP-bicarbonato e ^{99m}Tc -S-coloidal.

Os materiais radioativos provinham de geradores de estanho e molibdeno, respectivamente, adquiridos da Mallinckrodt Nuclear. Os radiocolóides foram preparados por bioquímicos especializados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas.

O processo de preparação ^{113m}In -PVP-bicarbonato foi feito de acordo com a técnica estabelecida por Mitta (31,33):

a) Eluir o ^{113m}In de coluna geradora com ácido clorídrico-0,05N;

b) Misturar ao eluido uma solução de PVP-bicarbonato de sódio a 1%, agitando até que o pH da solução esteja em torno de 6,0;

Na preparação do colóide de tecnécio, foram utilizados inicialmente "kits" fornecidos pela Mallinckrodt Company Nu

clear e, posteriormente, o mesmo foi preparado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas, de acordo com a técnica estabelecida por Mitta (46), esquematizada a seguir:

- a) Eluição do gerador e retirada de 4 ml para preparação;
- b) Adicionar: 0,2 ml de tiosulfato de sódio
1,25 ml de manitol
0,5 ml de HCl 0,3N;
- c) Ferver durante 4 a 5 minutos;
- d) Resfriar;
- e) Adicionar 4,5 ml de tampão fosfato sendo o pH final da solução em torno de 6,5.

O aparelho utilizado para captação e fotocintigrafia foi uma Câmara de Anger PHO GAMA HP Nuclear Chicago. O colimador utilizado foi o de septos paralelos.

2.2 Grupos Experimentais

Foram caracterizados seis grupos de pacientes, conforme critérios abaixo relacionados:

- I. CONTROLE (In) - pacientes cujo exame clínico, laboratorial e estudo fotocintigráfico estavam dentro da normalidade (sem evidências de comprometimento hepático e esplênico) e estudados com ^{113m}In -PVP-bicarbonato.
- II. CONTROLE (Tc) - pacientes cujo exame clínico, laboratorial e estudo fotocintigráfico estavam dentro da normalidade (sem evidências de comprometimento hepático e esplênico) e estudados com ^{99m}Tc -S-coloidal.
- III. LINFOMAS - pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial inequívoco feito pelo médico assistente.

- IV. HEPATOMEGALIAS - grupo de pacientes com exame clínico e fotocintigráfico sugestivos de aumento nas dimensões do fígado, porém não enquadráveis nos demais grupos. Estes pacientes tinham diagnóstico hepatológico de hepatite tóxica e hepatite reacional inespecífica. Dois pacientes foram operados de obstrução nas vias biliares. Outros casos receberam tratamento clínico havendo regressão de hepatomegalia (malária, abscesso renal, pielonefrite, febre de origem obscura).
- V. PROCESSOS DE SUBSTITUIÇÃO MESENQUIMATOSOS - pacientes com suspeita clínica e diagnóstico fotocintigráfico inequívoco de substituição de mesênquima normal.
- VI. CIRROSE HEPÁTICA - pacientes com exame e dados complementares sugestivos de cirrose hepática (comprovação por biopsia em 53% dos casos).

Na tabela 1 representamos algumas características dos grupos de pacientes estudados.

2.3 Método

Os pacientes ficavam em decúbito dorsal e recebiam, a proximadamente, 8 mCi de radiocolóide endovenosamente. Cerca de 10 minutos após a injeção, eram tiradas fotografias das projeções anterior, lateral direita e posterior (figura 1). Logo a seguir, a projeção anterior hepática era visualizada, e isolada dos demais órgãos (figura 2), através de um osciloscópio de persistência, registrando-se o número de contagens fornecidas pelo aparelho, com o colimador encostado na superfície anterior do paciente, durante 2 minutos.

Logo após, com o mesmo osciloscópio, visualizava-se e

isolava-se a área de projeção correspondente ao baço (figura 3) e com o colimador encostado sobre a superfície posterior do paciente, registrava-se o número de contagens fornecidas pelo aparelho, durante 2 minutos.

Foi estabelecida uma relação pelo quociente entre o número de contagens registradas sobre as áreas de projeção do baço posterior e do fígado anterior.

Em cada grupo, foi determinada a média e o erro padrão das relações obtidas.

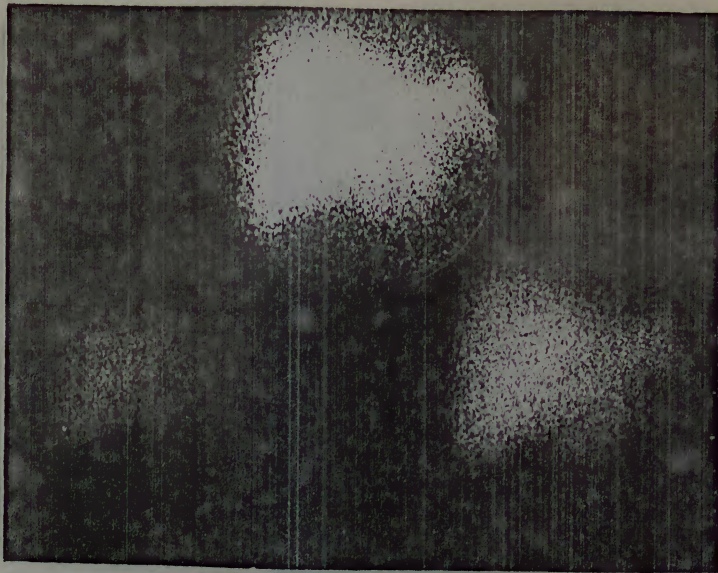
As diferenças entre os grupos foram estudadas por análise de variância.

Tabela 1

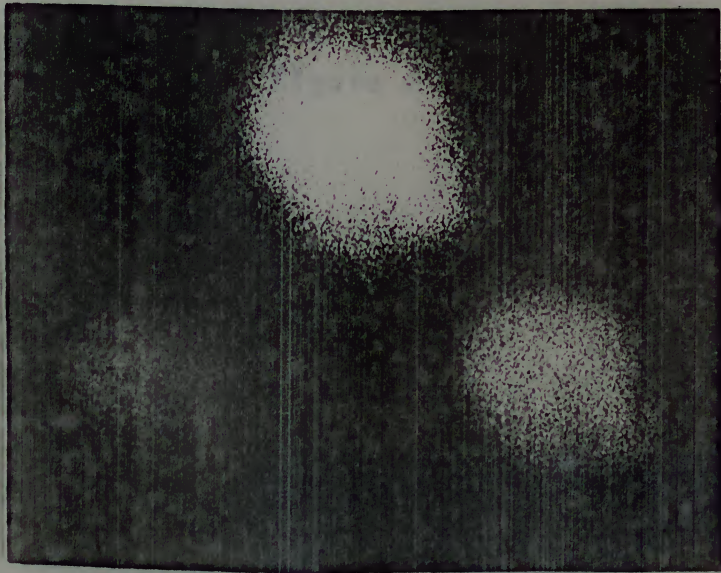
Características Gerais dos Pacientes por Grupo

| Grupo | Nº de indivíduos | Masculinos | Femininos | Idade média e erro padrão | ^{99m}Tc | ^{113m}In |
|-------|------------------|------------|-----------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| I | 19 | 11 | 8 | $62,2 \pm 12,8$ | 0 | 19 |
| II | 14 | 6 | 8 | $51,8 \pm 15,7$ | 14 | 0 |
| III | 10 | 6 | 4 | $59,7 \pm 16,0$ | 6 | 4 |
| IV | 15 | 10 | 5 | $48,0 \pm 13,5$ | 5 | 10 |
| V | 14 | 6 | 8 | $62,8 \pm 12,4$ | 8 | 6 |
| VI | 17 | 15 | 2 | $50,5 \pm 14,0$ | 3 | 14 |

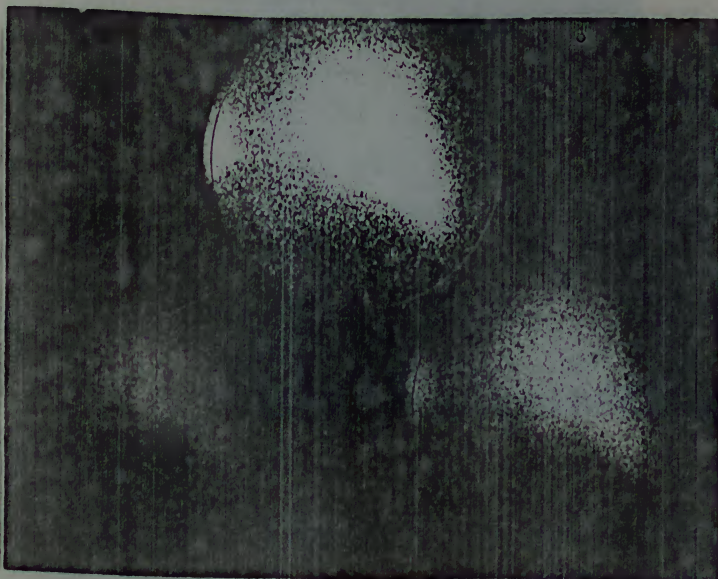
Biblioteca
FAMED/HCPA



a) Projeção anterior



b) Projeção lateral direita



c) Projeção posterior

Figura 1 - Estudo fotocintigráfico habitual

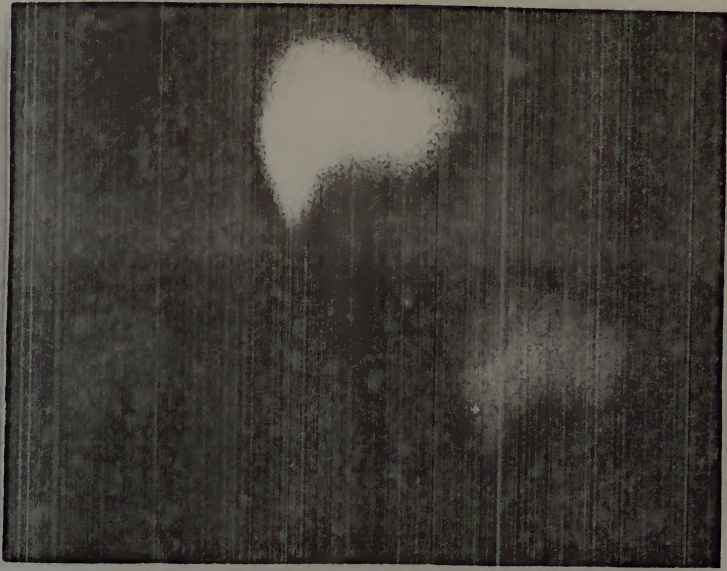


Figura 2 - Projeção anterior do fígado
isolado cintigraficamente

3 - RESULTADOS

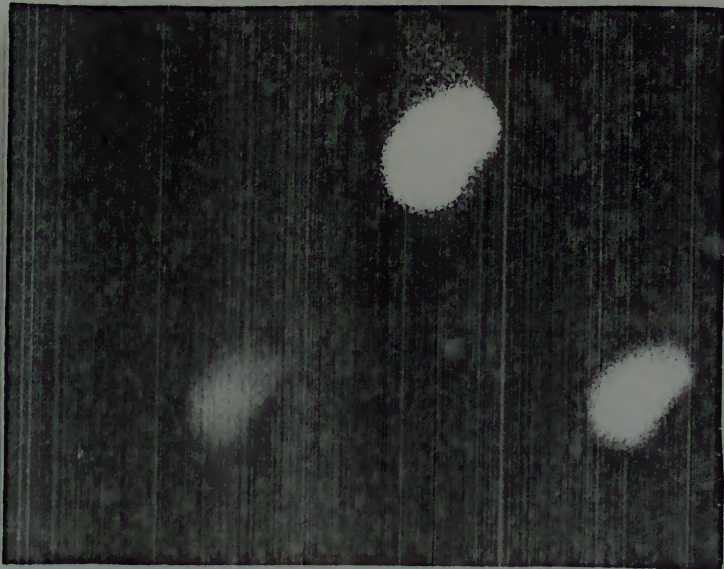


Figura 3 - Projeção posterior do baço
isolado cintigraficamente

3 - RESULTADOS

3 - RESULTADOS

São apresentados nas tabelas 2, 3, 4, 5, 6 e 7 os seis grupos que compõem o estudo, bem como sexo e idade dos pacientes, Índice B/F, diagnóstico fotocintigráfico e substância utilizada.

Representamos na tabela 8 os grupos em estudo com os valores médios dos Índices B/F, respectivos erros padrões e o intervalo de confiança ao nível de 5%.

Nas tabelas 9 e 10 apresentamos a análise estatística dos resultados obtidos a partir da comparação dos grupos entre si.

Foi realizada a análise de variância com delineamento em blocos casualizados, cujo valor de F calculado foi de 9,40, significativo para $P < 0.01$. A diferença entre os grupos foi verificada pelo método proposto por Fisher, da diferença mínima significativa.

O quadro 2 apresenta graficamente os valores médios dos Índices B/F e os intervalos de confiança ao nível de 5%.

Tabela 2

Grupo I - Pacientes controle estudados com ^{113m}In

| Caso | Identidade | Idade | Sexo | Índice B/F | Diagnóstico fotocintigráfico |
|------|------------|-------|------|------------|------------------------------|
| 1 | Z.F.U. | 64 | F | 0.205 | normal |
| 2 | E.S. | 53 | M | 0.193 | normal |
| 3 | A.A.N. | 60 | F | 0.321 | normal |
| 4 | M.I.L. | 31 | F | 0.205 | normal |
| 5 | L.S.M. | 47 | F | 0.247 | normal |
| 6 | A.D.C. | 82 | M | 0.508 | normal |
| 7 | G.S.W. | 67 | M | 0.236 | normal |
| 8 | L.B. | 57 | M | 0.464 | normal |
| 9 | A.H. | 82 | M | 0.240 | normal |
| 10 | C.S.A. | 40 | M | 0.201 | normal |
| 11 | C.W.P. | 68 | F | 0.188 | normal |
| 12 | M.A.F. | 59 | M | 0.272 | normal |
| 13 | N.F.L. | 72 | F | 0.273 | normal |
| 14 | W.K. | 70 | M | 0.308 | normal |
| 15 | R.B.B. | 73 | F | 0.167 | normal |
| 16 | A.P.M. | 65 | M | 0.339 | normal |
| 17 | J.K. | 60 | M | 0.392 | normal |
| 18 | N.C. | 64 | F | 0.184 | normal |
| 19 | G.F. | 68 | M | 0.133 | normal |

Tabela 3

Grupo II - Pacientes controle estudados com ^{99}Tc

| Caso | Identidade | Idade | Sexo | Índice B/F | Diagnóstico fotocintigrá fico |
|------|------------|-------|------|------------|-------------------------------------|
| 20 | S.G. | 50 | F | 0.429 | normal |
| 21 | T.H. | 71 | M | 0.370 | normal |
| 22 | J.G.J. | 60 | M | 0.268 | normal |
| 23 | A.M.R. | 71 | F | 0.250 | normal |
| 24 | S.R.B. | 39 | F | 0.552 | normal |
| 25 | D.P.A. | 33 | M | 0.350 | normal |
| 26 | G.G. | 28 | M | 0.178 | normal |
| 27 | S.O.P. | 40 | F | 0.243 | normal |
| 28 | O.P.F. | 52 | F | 0.491 | normal |
| 29 | Z.M.M. | 61 | F | 0.580 | normal |
| 30 | O.T.O. | 39 | M | 0.263 | normal |
| 31 | D.P.U. | 39 | M | 0.312 | normal |
| 32 | D.T.S. | 65 | F | 0.345 | normal |
| 33 | G.M.F. | 76 | F | 0.302 | normal |

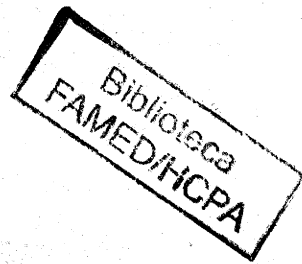


Tabela 4

Grupo III - Pacientes portadores de Linfomas

| Caso | Identidade | Idade | Sexo | Índice B/F | Diagnóstico fotocintigráfico | Técnica | |
|------|------------|-------|------|------------|------------------------------|---------|----|
| | | | | | | In | Tc |
| 34 | W.B. | 67 | M | 0.335 | Hepatoesplenomegalia | X | |
| 35 | J.C.D. | 54 | M | 0.530 | Esplenomegalia | | X |
| 36 | P.R.N. | 75 | M | 1.277 | Hepatoesplenomegalia | | X |
| 37 | C.Q.M. | 73 | F | 0.507 | Normal | X | |
| 38 | I.S.R. | 66 | M | 0.373 | Normal | | X |
| 39 | E.S. | 69 | F | 0.418 | Normal | | X |
| 40 | W.O. | 64 | M | 0.310 | Normal | | X |
| 41 | S.G. | 46 | M | 0.960 | Hepatoesplenomegalia | X | |
| 42 | D.T.S. | 21 | F | 0.512 | Normal | X | |
| 43 | E.B. | 62 | F | 0.529 | Hepatomegalia | X | |

Tabela 5

Grupo IV - Pacientes portadores de Hepatomegalia

| Caso | Identidade | Idade | Sexo | Índice B/F | Diagnóstico fotocintigrá fico | Técnica | |
|------|------------|-------|------|---------------|-------------------------------------|---------|----|
| | | | | | | In | Tc |
| 44 | C.A.P. | 64 | M | 0.830 | Hepatomegalia | | X |
| 45 | M.N.V. | 36 | F | 0.390 | Hepatomegalia | X | |
| 46 | A.J.S. | 63 | M | 0.420 | Hepatomegalia | | X |
| 47 | F.F.P. | 42 | M | 0.373 | Hepatomegalia | | X |
| 48 | R.F. | 26 | M | 0.271 | Hepatomegalia | | X |
| 49 | M.G.F. | 63 | F | 0.619 | Hepatomegalia | X | |
| 50 | A.R. | 60 | M | 0.265 | Hepatomegalia | X | |
| 51 | R.S.C. | 56 | M | 0.105 | Hepatomegalia | X | |
| 52 | I.S.S. | 43 | F | 0.323 | Hepatomegalia | X | |
| 53 | A.H.C. | 68 | M | 0.127 | Hepatomegalia | X | |
| 54 | I.P.R. | 51 | F | 0.233 | Hepatomegalia | X | |
| 55 | J.E.C. | 54 | M | 0.394 | Hepatomegalia | | X |
| 56 | E.V.A. | 37 | F | 0.622 | Hepatomegalia | X | |
| 57 | A.F. | 38 | M | 0.390 | Hepatomegalia | X | |
| 58 | J.P.L. | 19 | M | 0.092 | Hepatomegalia | X | |

Tabela 6

Grupo V - Pacientes portadores de processos de substituição mesenquimatosos

| Caso | Identidade | Idade | Sexo | Índice B/F | Diagnóstico fotocintigráfico | Técnica | |
|------|------------|-------|------|---------------|---------------------------------------|---------|----|
| | | | | | | In | Tc |
| 59 | T.A.B. | 66 | F | 0.285 | Proc. de substituição mesenquimatosos | | X |
| 60 | S.S.S. | 36 | F | 0.171 | " | X | |
| 61 | I.L.X. | 45 | F | 0.715 | " | | X |
| 62 | L.J.T. | 69 | M | 0.371 | " | | X |
| 63 | D.S.T. | 65 | F | 0.503 | " | | X |
| 64 | H.B. | 67 | M | 0.432 | " | | X |
| 65 | G.P. | 73 | M | 0.370 | " | X | |
| 66 | A.D.B. | 68 | F | 0.330 | " | | X |
| 67 | O.R.T. | 71 | F | 0.560 | " | | X |
| 68 | A.R.M. | 82 | F | 0.140 | " | | X |
| 69 | D.C.S. | 48 | M | 0.434 | " | X | |
| 70 | D.M.C. | 66 | M | 0.880 | " | X | |
| 71 | H.S. | 54 | F | 0.593 | " | X | |
| 72 | S.M. | 69 | M | 0.307 | " | X | |

Tabela 7

Grupo VI - Pacientes portadores de Cirrose hepática

| Caso | Identidade | Idade | Sexo | Índice B/F | Diagnóstico fotocintigráfico | Técnica | |
|------|------------|-------|------|---------------|---------------------------------|---------|----|
| | | | | | | In | Tc |
| 73 | W.M.T. | 52 | M | 1.340 | Esplenomegalia | X | |
| 74 | A.J.S. | 50 | M | 0.556 | Normal | X | |
| 75 | M.S.S. | 42 | M | 1.446 | Esplenomegalia | X | |
| 76 | L.R. | 58 | M | 0.351 | Normal | X | |
| 77 | L.R. | 49 | M | 0.235 | Hepatomegalia | X | |
| 78 | G.A.S. | 27 | M | 2.176 | Esplenomegalia | X | |
| 79 | M.K. | 74 | M | 0.702 | Fígado↓ | X | |
| 80 | J.A.N. | 65 | M | 1.237 | Fígado↓ | X | |
| 81 | P.C.G. | 53 | M | 0.863 | Normal | X | |
| 82 | F.D.P. | 48 | M | 3.843 | Fígado↓ Esplenomeg. | X | |
| 83 | M.S.S. | 53 | M | 0.614 | Esplenomegalia | X | |
| 84 | M.I.S. | 55 | F | 1.170 | Normal | X | |
| 85 | A.C.S. | 38 | M | 0.650 | Normal | X | |
| 86 | D.A.N. | 60 | M | 0.915 | Normal | | X |
| 87 | F.A.A. | 51 | M | 0.964 | Esplenomegalia | X | |
| 88 | R.B.V. | 67 | M | 4.090 | Esplenomegalia | | X |
| 89 | M.G.S. | 17 | F | 4.530 | Fígado↓ | | X |

Fígado↓ - órgão diminuído em suas dimensões.

Tabela 8

Valores médios do índice baço/fígado nos grupos e intervalos de confiança

| Grupos | Valor médio ± Erro padrão | Intervalo de Confi- ança (5%) | Número de Pacientes |
|--------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| I | 0.2672 ± 0.0231 | 0.2188 - 0.3155 | 19 |
| II | 0.3526 ± 0.0322 | 0.2836 - 0.4216 | 14 |
| III | 0.5815 ± 0.0960 | 0.3676 - 0.7954 | 10 |
| IV | 0.3601 ± 0.0565 | 0.2397 - 0.4805 | 14 |
| V | 0.4448 ± 0.0577 | 0.2211 - 0.6686 | 13 |
| VI | 1.5108 ± 0.3267 | 0.8215 - 2.2001 | 17 |

Tabela 9

Análise de Variância

| Fonte de Variação | SQ | GL | QM |
|-------------------|----|----|------|
| Entre grupos | 18 | 5 | 3,63 |
| Dentro dos grupos | 31 | 81 | 0,39 |
| Total | 49 | 86 | |

$F = 9,40$

onde:

SQ - soma dos quadrados

GL - graus de liberdade

QM - quadrado médio.

Tabela 10

Diferenças do Índice baço/fígado entre os grupos
(DMS de Fisher)

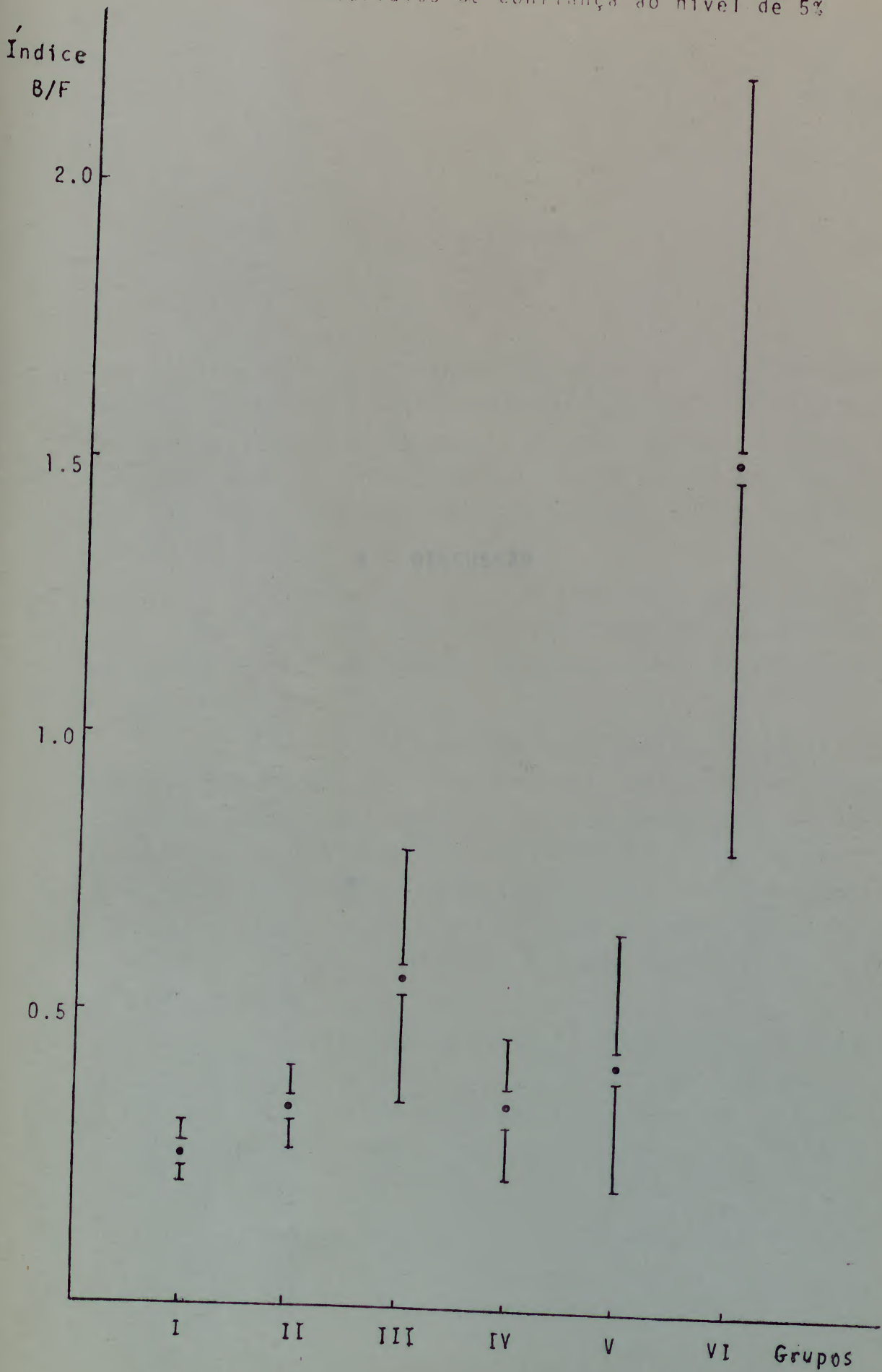
| Grupos | I | II | III | IV | V | VI |
|--------|---|----|-----|----|----|----|
| I | - | ns | ns | ns | ns | 1% |
| II | - | - | ns | ns | ns | 1% |
| III | - | - | - | ns | ns | 1% |
| IV | - | - | - | - | ns | 1% |
| V | - | - | - | - | - | 1% |
| VI | - | - | - | - | - | - |

ns - não significativo

1% - significativo para $P < 0.01$

Quadro 2

Representação grãfica dos valores mēdios dos índices B/F e os intervalos de confiança ao nível de 5%



4 - DISCUSSÃO

4 - DISCUSSÃO

Os estudos cintigráficos podem fornecer uma estimativa genérica da função parenquimatosa ou mesenquimal hepática, conforme a utilização de corantes marcados (bromossulfaleína, rosa bengala, verde de indocianina e outros) ou de substâncias coloidais que sejam captadas, respectivamente, pelos hepatócitos ou células de Kupffer.

As substâncias são administradas endovenosamente, de onde se depreende que poderemos também obter uma estimativa da hemodinâmica regional através do estudo do acúmulo das mesmas nos órgãos alvo.

A extração hepática de substâncias coloidais injetadas endovenosamente estará na dependência de alteração na perfusão vascular, dano no mecanismo de transporte celular envolvido na fagocitose ou problemas relacionados com as características físico-químicas das partículas coloidais (18). A heterogeneidade na captação do radionuclídeo pelo fígado é uma evidência indireta de disfunção do SRE. O índice B/F é uma avaliação do funcionamento desse sistema.

As partículas coloidais, atravessando o fígado, são captadas pelo SRE no baço e medula óssea. Há uma relação inversa entre a distribuição do radiocoloide intra e extrahepático, ou seja, aumenta o acúmulo no baço e medula óssea quando a extração do coloide pelo fígado é debilitada (18,22).

Os nossos resultados mostram uma dispersão relativa

mente alta dos dados individuais dentro de cada grupo e entre os grupos. Este fato pode ser entendido, se considerarmos os vários fatores que influenciam o processo, descritos na Introdução.

A depuração do radiocoloide está relacionado com vários parâmetros da função hepática.

Fernandez e cols. (17) utilizando ouro coloidal verificaram que pacientes com concentrações do radiocoloide nas imagens cintigráficas do baço e medula óssea, tinham uma pressão hepática ocluída de, pelo menos, 18 mmHg, indicando que uma significativa distribuição extrahepática do radiocoloide nas células de SRE é um indicador de níveis elevados de hipertensão porta. Gougoutis e cols. (19a) utilizando tecnécio coloidal determinaram que a captação do radiocoloide pelo baço, excedendo em 30% a quantidade captada pelo fígado, permitia diferenciar pacientes com pressão porta acima de 18 mmHg, de outros com pressões menores.

Rankin e cols. (37a) utilizando fosfato crômico coloidal mostraram que a velocidade de extração do radiocoloide pela medula óssea foi a mesma em relação ao fígado e baço nos pacientes cirróticos.

Outros autores (11,25) concluíram que significativas de posições do radiocoloide fora do fígado eram proporcionais à existência de circulação colateral e disfunção hepática. O aumento dessas deposições relacionava-se com uma progressiva deterioração da função.

Em nossa observação também foi possível diferenciar o grupo de cirróticos através do índice B/F calculado.

No presente trabalho as substâncias coloidais utilizadas (^{113m}In -PVP-bicarbonato e ^{99m}Tc -S-coloidal) não diferiram significativamente para o cálculo do índice B/F. Assim, na avaliação dos resultados dos diferentes grupos não foi levada em consideração o tipo de coloide utilizado.

É interessante ressaltar, no grupo de linfomas, os índices B/F muito altos em dois pacientes (Nºs 36 e 41). Em ambos os casos havia um diagnóstico fotocintigráfico de Hepatoespleno

megalia. Sabe-se, entretanto, que as células linfomatosas que infiltram o baço causando a esplenomegalia não são funcionantes e, por isso, apresentam-se fotocintigraficamente como áreas hiporradioativas (4,51). O achado poderia ser explicado pelo aumento do fluxo hepático em pacientes com esplenomegalia, causando hipertensão porta (36).

Não houve correlação entre a extensão da infiltração linfomatosa ou as dimensões das zonas de substituição mesenquimatosa com o acúmulo do radiocolóide dentro e fora do fígado.

Esse achado pode ser devido ao fato de estarmos comparando órgãos com diferentes dimensões e, conseqüentemente diferentes níveis de radioatividade. No entanto, o grupo constituído de pacientes portadores de hepatomegalias não se diferenciou significativamente dos demais.

Nos casos com substituição mesenquimatosa a normalidade do índice B/F poderia ser esperada, pois Sherlock (49) medindo o fluxo hepático em pacientes com tumores intrahepáticos encontrou fluxo funcional do órgão dentro da normalidade. Talvez os casos de tumores que comprimam o hilo hepático pudessem apresentar resultados diferentes.

Uma limitação do método encontra-se na preparação do radiocolóide, pois não se consegue controlar com exatidão o tamanho das partículas coloidais, bem como a eficiência de formação das mesmas na preparação. Em cada estudo, estaremos administrando partículas de diferentes tamanhos e material radioativo livre, apesar de haver uma concentração relativa maior do tamanho médio adequado ao estudo (11).

Em um período prévio à realização do estudo, testamos todos os materiais; o tamanho e a quantidade de partículas não podiam ser medidas por não serem visualizadas ao microscópio óptico. A distribuição biológica de um colóide é determinada pelo tamanho e carga de superfície das partículas, a dispersividade do colóide e a polaridade do meio de dispersão (1). Partículas menores que 100 μ são fagocitadas em maior extensão pela medula óssea; partículas medindo entre 300 e 1000 μ são

fagocitadas em maior extensão pelo fígado; partículas maiores que 1μ são fagocitadas em maior extensão pelo baço.

O sal de tecnécio que experimentalmente demonstrou formar partículas mais homogêneas foi o fitato (54). No entanto não há fitato de tecnécio em nosso meio.

O número de partículas pode constituir outra limitante do estudo. Já que os pacientes recebiam 8 mCi em diferentes volumes.

Ao compararmos as imagens fotocintigráficas com os índices B/F obtidos, observamos uma estreita correlação. O índice apresenta a vantagem de permitir quantificar as imagens.

A observação dos estudos fotocintigráficos no grupo de cirróticos está conforme com os achados de Loaiza (28) onde a evidência mais importante nos cirróticos graves foi a perda de nitidez devido a escassa fixação do colóide, ficando mais manifestas as imagens do baço e medula óssea. Tais achados também são referidos por Sherlock (44).

Loaiza refere também que em alguns casos de cirrose hepática, não houve imagens características, provavelmente, por não apresentarem alterações circulatórias importantes, com o que concordam os nossos achados.

Imagens revelando uma distribuição muito irregular do radiocolóide no fígado e com aumento da concentração no baço e medula óssea foram descritos em casos de fígado metastático, hepatite viral, infiltração gordurosa do fígado, hepatoma, teleaniectasia hemorrágica hereditária, doença crônica do pulmão, anemia, múltiplos abscessos hepáticos (18) e doença hepática alcoólica (37), trombose na veia porta, doença de Wilson, síndrome de Fanconi, doença fibrocística de pâncreas, doença de Gaucher, cistos de colédoco, fibrose hepática congênita.

O decréscimo de extração hepática nas situações referidas com subsequente acumulação extrahepática poderia ser resultado de quatro processos: generalizada disfunção hepatocelular;

sobrecarga das células do SRE; hipertensão porta; circulação co lateral atalhando o sistema porta (curto circuitos arteriovenosos, venovenosos e outros) (9,18).

O principal fator que determina uma alteração na distribuição do radiocolóide é a alteração da circulação hepática devido aos curto circuitos formados nos casos de cirrose hepática e que devolvem à circulação sistêmica as substâncias coloidais, aumentando a oferta para baço e medula óssea (22,29).

Nesse estudo, aparece a dificuldade de comparação de áreas com diferentes dimensões nas projeções estudadas. Entretanto, propusemos utilizar tal critério, pois em outros estudos semelhantes (4,13,19,51) a relação B/F foi calculada em função de áreas de projeção de fígado e baço de mesmas dimensões e através dessa metodologia seriam abstraídas zonas de mesenquima não funcionante como os processos de substituição mesenquimatosos. Nos casos de cirrose hepática, é referida uma maior distribuição do radiocolóide em região perihilar e perda dos limites periféricos demonstrado fotocintigraficamente e relacionado aos curto circuitos (9).

Mesmo considerando os múltiplos aspectos de que o problema se reveste, a determinação da relação de captação B/F complementa o exame fotocintigráfico tradicional, como já havia sido verificado no estudo de Goodrich utilizando análise densitométrica (19)..

Deve ser ressaltado que os grupos constituídos pelos pacientes normais participaram das mesmas limitações referidas no estudo. Esse fato, certamente, diminui as restrições ao estudo.

Apesar da falta de aparelhos mais sofisticados, o índice B/F mostrou-se de boa acuidade diagnóstica, mormente quando interpretado em conjunto com os exames clínico e laboratoríal tradicional.

A busca de novos métodos, visando aumentar a acuidade

diagnóstica, com técnicas não invasivas, através de práticas simples e adaptáveis às condições regionais deve continuar sendo a meta daqueles que labutam na área de saúde.

Biblioteca
FAMED/HCPA

5 - CONCLUSÕES

5 - CONCLUSÕES

Dentro do âmbito proposto neste trabalho, foi possível concluir:

- 5.1 A relação baço/fígado pode ser determinada indiferentemente pelo ^{113m}In -PVP-bicarbonato ou pelo ^{99m}Tc -S-coloidal.
- 5.2 A relação baço/fígado permitiu distinguir o grupo dos pacientes cirróticos dos demais.
- 5.3 Não foi possível distinguir pela relação baço/fígado os grupos controle daqueles grupos de pacientes portadores de linfomas, hepatomegalias, processos de substituição mesenquimatosos.

6 - RESUMO

6 - RESUMO

Várias metodologias tem sido empregadas na tentativa de diagnosticar patologias hepáticas no que se refere à preco cidade e evolução, sendo muito comum o uso de processos crue ntos com prejuízo à integridade física do paciente.

Nesse estudo é proposta uma técnica não invasiva, ba seada na administração endovenosa de radiocolóides (^{113m}In -PVP bicarbonato ou ^{99}Tc -S-coloidal) e na relação entre o acúmulo hepático e esplênico deste material caracterizado como índice baço/fígado (B/F).

Foram estudados 89 pacientes subdivididos em 6 gru pos: controle com utilização de indio coloidal, controle com uti lização de tecnécio coloidal, portadores de linfomas, de hepa tomegalias que não se enquadravam nos grupos estudados, de pro cessos de substituição mesenquimatosos e de cirrose hepática.

Embora os resultados revelassem uma dispersão relati vamente alta dos dados individuais, dentro de cada grupo e en tre os grupos, a análise estatística revelou uma diferença sig nificativa para $P < 0.01$ entre o grupo de cirróticos e os de mais.

Não houve diferença estatisticamente sig nificativa nos grupos normais entre as substâncias coloidais empregadas, possibilitando a utilização indiferente de ambas para o objeti vo do estudo.

Os resultados demonstram a validade do método, sendo sugerida sua adaptação às condições técnicas regionais.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALDERSON, P.O.; KROHN, K.A. and WELCH, M.J. "Radiopharmaceuticals". In: GOTTSCHALK, A. and POTCHEN, J.E. Diagnostic Nuclear Medicine, 1^a ed., Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1976. P. 26-50.
2. ALEXANDER, J.W. and GOOD, R.A. "Fundamentals of Clinical Immunology", 1^a ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1977.
3. ANTAR, M.A.; SZIKLES, J.J. and SPENCER, R.P. "Liver Imaging During Reticuloendothelial Failure". Clinical Nuclear Medicine, 2(9): 293, 1977.
4. BEKERMAN, C. and GOTTSCHALK, A. "Diagnostic significance of relative uptake of liver compared with spleen in ^{99m}Tc sulfur colloid scintiphotography". J. Nuclear Med., 12(5): 237-40, 1971.
5. BELLONTI, J.A. "Introduction to Immunology". In: BELLONTI, J.A. Immunology II, 1^a ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1978. P. 3-25.
6. BERRY, L.S. and SMYTHE, D.S. "Effect of cold on blood clearance of carbon and bacteria of different virulence". Journal of the Reticuloendothelial Society, New York, 1: 405, 1964, apud FIORI, A.M.C. "Estudo de cinética da fagocitose". Tese apresentada à UFRJ, 1968.

7. BIOZZI, G.; BENACERRAF, B.; HALPERN, B.N.; STIFFEL, J.E. and HILLEMAND, B. "Exploration of the phagocytic function of the reticuloendothelial system with heat denatured human serum albumin labeled with ^{131}I and application to the measurement of liver blood flow, in normal man and some pathologic condition". L.Lab. Clin. Med., 51:230, 1958.
8. BRAUER, R.W.; LEONG, G.F.; McELROY, R.F. and HOLLOWAY, R.J. "Circulatory pathways in the rat liver as revealed by ^{32}P chromic phosphate colloid uptake in the isolated perfused liver preparation". Amer. J. Physiol. 184: 593, 1956.
9. CHRISTIE, J.H.; GOMEZ, C.G.; KOCH-WESER, D. and MAC INTYRE, W.J. "The correlation of clearance and distribution of colloidal gold in the liver as an index of hepatic cirrosis". Radiology, 88: 334, 1967.
10. CHRISTIE, J.H. and CHAUDHURI, T.K. "Measurements of hepatic blood flow". In: FREEMAN, L.M. and BLAUFOX, M.D. Radionuclides Studies of the Gastrointestinal System. 1st ed., Grune & Stratton Inc., 1973, p.1.
11. COHEN, M.B. "Cirrosis and the hepatic photoscan". Radiobiology, 93: 1139, 1969.
12. COHN, J.N.; LIPTAK, T.E. and FREIS, E.D. "Comparison of colloidal chromic phosphate and B.S.P. clearance methods for estimating hepatic blood flow". Amer. Heart J. 64: 661, 1962.
13. DE NARDO, S.J.; BELL, G.B.; DE NARDO, G.L.; CARRETS, R.F.; SCHEIBE, P.O.; IMPERATO, T.J. and JACKSON, P.E. "Diagnosis of cirrosis and hepatitis by quantitative hepatic and other reticuloendothelial clearance rates". J. Nucl. Med., 17(6): 449, 1976.

14. DOBSON, E.L.; GOFMAN, J.W.; JONES, H.B.; KELLY, L.S.; WALKNER, L.A. "Studies with colloids containing radioisotopes of yttrium, zirconium, columbium and lanthanum. II. The controlled selective localization of radioisotopes of yttrium, zirconium and columbium in the bone marrow, liver, and spleen". Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 34: 305, 1949.
15. DOBSON, E.L. and JONES, H.B. "The behavior on intravenously material. Its rate of disappearance from the blood flow". Acta Med. Scandinavica, (Suplemento), Stockholm, 144(273): 1-71, 1952.
16. DOBSON, E.L.; WARNER, G.F.; FINNEY, C.R. and JOHNSTON, M.E. "The measurement of liver circulation by means of the colloid disappearance rate. I. Liver blood flow in normal young man". Circulation, 7: 690, 1953.
17. FERNANDEZ, J.P.; O'ROURK, R.A.; COOPER, J.N.; EWY, G.A. and MULLER, J.C. "The extrahepatic uptake of ^{198}Au as an index of portal hypertension". Amer. J. Dig. Dis. 15: 883-93, 1970.
18. GATES, G.F.; GWINN, J.L.; LEE, F.A. and PAYNE Jr., W. "Excess extrahepatic uptake of radiocolloid associated with liver abscesses". J. Nucl. Med., 14(7): 539, 1973.
19. GOODRICH, J.K. and HARRIS, C.C. " $^{99\text{m}}$ Technetium sulfur colloid spleen/liver ratio and other liver function tests in the diagnosis of cirrosis". South Med., J. 68: 5, 1975.
- 19a. GOUGOUTIS, G.D.; GOPAL, D.; LINDSAY, W. "Splenic uptake of $^{99\text{m}}$ Technetium sulphur colloid as an index of portal hypertension". Amer. J. Gastroent. 57: 435-442, 1972, apud GATES, G.F.; GWINN, J.L.; LEE, F.A. and PAYNE Jr., W. "Excess extrahepatic uptake of radiocolloid associated with liver abscesses". J. Nucl. Med., 14(7): 539, 1973.

20. GOSSELIN, R.E. "The uptake of radiocolloids by macrophages in vitro". J. Gen. Physiol., 39(5): 625, 1956.
21. GRABAR, P. "The Historical Background of Immunology". In: FUNDENBEY, L.L.; SETES, D.P.; CALLWELL, J.L.; WELLS, J.W. Basic and Clinical Immunology, p.11-22, 1978.
22. HONISAWA, M.; GOLDSTEIN, G.; WEXMAN, A. and TELFER, R. "The abnormal hepatic scan of Chronic Liver Disease: its relationship to hepatic hemodynamics and colloids extraction". Gastroenterology, 71(2): 210, 1976.
23. JENKIN, C.R.; ROULEY, D. "The role of opsonins in the clearance of living and inert particles by the cells of the reticuloendothelial system". J.Exp.Med. 114:363, 1961.
24. JOHNSON, P.M. "The Liver". In: FREEMAN, L.M. and JOHNSON, P.M. Clinical Scintillation Imaging, 2^a ed., Grune & Stratton, Inc., 405, 1975.
25. JOHNSON, R.B.; CASTELL, D.O.; LUKESH, W.M. "Liver scanning for detection of collateral circulation in liver disease". JAMA, 207(3): 528-32, 1969.
26. LIMA, A.O. "Imunologia e fígado". In: MENDES, F. Fígado. Rio de Janeiro, Figueiredo Mendes, 1975. P. 14-40.
27. LIMA, J.P. "Avaliação funcional do fígado". Revista Científica CASL, 1: 61-127, 1969.
28. LOAIZA, J.B. "La centellografía de la cirrosis hepática". Revista de Biología y Medicina Nuclear. P. 8-14, 1971.
29. McAFEE, J.G.; AUSE, R.G. and WAGNER, H.N. "Diagnostic value of scintillation scanning of the Liver". Arch.Intern. Med., 16: 95, 1965.
30. MEGIRIAN, R. "Reduced food intake and phagocytosis". Reticulo Endothelial Society, New York, 1:333, 1964, apud. FIORI, A.M.C. "Estudo de cinética do processo de fagocitose". Tese apresentada a UFRGS, 1968.

31. MITTA, A.E. "Colóide de PVP-bicarbonato (^{113m}In). Usos diagnósticos - Centellografía de Hígado y Bazo". Ficha Técnica nº 20. Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina, 1976.
32. NORMANN, S.J. and BENDITT, E.P. "Function of the reticulo-endothelial system. I. A study of the phenomenon of carbon clearance inhibition". Journal of Experimental Medicine, 122: 693, 1965.
33. NOTO, M.G.; TOLEDO, E.G.; PALCOS, M.C.; NOWOTNY, G.A. y NICOLINI, J.O. "Un compuesto de ^{113m}In para múltiples usos diagnósticos". Rev. Biol. Med. Nuclear, 15, 1977.
34. OPPENHEIM, B.E.; GOTTSCHALK, A. and HOFFER, P.B. "Liver Scanning". In: GOTTSCHALK, A. and POTCHEN, J. Diagnostic Nuclear Medicine, 1ª ed., Baltimore, Alexander Gottschalk, E. James and Potchen, 399-455, 1976.
35. PLAYOUST, M.R.; McRAE, J. and BADEN, R.W. "Inefficient hepatic extraction of colloidal gold: Resulting inaccuracies in determination of hepatic blood flow". J. Lab. Clin. Med., 54: 728, 1959.
36. PREISIG, R.; BIRCHER, J. and PAUMCARTNER, G. "Physiologic and Pathophysiologic Aspects of the Hepatic Hemodynamics". In: POPPER, H. and SCHAFFNER, F. Progress in Liver Diseases, vol. 4, New York, Grune & Stratton Inc., 1972. P. 201-216.
37. PRAKASH, V.; LIN, M.S. and KRISS, J.P. "Liver scintigraphy in Alcoholic Liver Disease". Clinical Nuclear Medicine, 2(9): 308, 1977.
- 37a. RANKIN, J.G.; PLAYOUST, M.R. and BEAL, R.W. "Significance of alterations in extraction and distribution of colloidal chromic phosphate in patients with liver disease". J. Lab. Clin. Med., 58: 920, 1961.
38. RAZZAK, M.A. and WAGNER, H.N. "Measurement of hepatic blood flow by colloidal gold clearance". J. Appl. Physiology 16: 1133, 1961.

39. ROWLEY, D. "Phagocytosis and immunity". *Experientia*, 22:1, 1966.
40. SABA, T.M.; DI LUZIO, N.R. "Reticuloendothelial blockade and recovery as a function of opsonic activity". *American J. Physiology*, 204: 655, 1963.
41. SABA, T.M.; FILKINS, J.P.; DI LUZIO, N.R. "Phagocytic and opsonic activities of germfree rats". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 25: 634-6, 1967.
42. SABA, T.M. "Physiology and Physiopathology of the Reticuloendothelial System". *Arch. Intern. Med.*, 126:1031-54, 1970.
43. SHALDON, S.; CHIANDUSSI, L.; GUEVARA, L.; CAESAR, J. and SHERLOCK, S. "The stimulation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat denatured human serum albumin labeled with ^{131}I ". *J. Clin. Invest.*, 40: 1346, 1961.
44. SHERLOCK, S. "Hepatic Cirrosis". In: SHERLOCK, S. Diseases of the liver and biliary system, 5^a ed., Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975. P. 425-40.
45. SPENCER, R.P. and ANTAR, M.A. "Radionuclides in the investigation of Liver Disease". In: POPPER, H. and SHAFFNER, F. *Progress in Liver Disease*, vol.4, New York, Grune & Stratton Inc., 1970. P., 217-229.
46. SUAREZ, A.H.F.; CASTIGLIA, S.G.; PALMMUCCI, M.G.; MORITZ, M.; SANCEDO, M.; GALIMBERT, B.; MITTA, A.E.A. "Normas para la preparacion y control de radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires", 1976.
47. SUTHERLAND, A.J.; POOL, D.B.P.; DI LUZIO, N.R. and SALKY, N.K. "Evaluation of Reticuloendothelial Function in Man". *JAMA*, 187(10): 744, 1964.

48. VETTER, H.; FALKNER, R. and NEUMEYR, A. "The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrotic subjects". J. Clin. Invest., 33: 1594, 1954.
49. WARTANABY, K.M.; BOUCHIER, I.A.D.; POPE, C.E. and SHERLOCK, S. "Hepatic Blood Flow in patients with tumors of liver". Gastroenterology, 44(6): 733, 1963.
50. WILKINS, D.J.; MYERS, P.A. "Studies of the relationship between the Electrophoretic properties of colloids and their blood clearance and Organ Distribution in the rat". J. Reticuloendothel. Soc., 1: 344, 1964.
51. WILSON, G.A. and KEYS, J.W. "The significance of the liver-spleen uptake ration in Liver Scanning". J. Nuclear Med., 15(7): 593, 1974.
52. WRIGHT, R. and RASSAM, S. "The Immunology of Acute and Chronic Hepatitis". Clinics in Gastroenterology, 5(2): 387, 1976.
53. ZILVERSMIT, D.B.; BOYD, G.A.; BRUCER, M. "The effect of particle size on blood clearance and tissue distribution of radioactive gold colloids". Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 40: 225, 1952.
54. ZITA, G.; UIBERRAK, H.; CSIRIK, J.; SCHWARZ, K.K. "Liver studies with various radioactive tracers and methods". Ludwig Boltzmanninstitut für Nuklear-medizinische gastroenterologie; Kaiserin Elisabethspital. Vienna, Austria, p. 125, 1977.