

UTILIZAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS, RADIOISÓTOPOS E RADIAÇÃO IONIZANTE NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PATOLOGIAS INFECTO PARASITÁRIAS

Júlia Bleil¹, Queli Defaveri Varela Cabanellos²

¹Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG), (juliabileil@gmail.com)

²Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG), (queli.varela@fsg.edu.br)

Resumo

A radiofarmácia se desenvolveu a partir da necessidade do estudo, por imagens, do corpo humano com maior precisão, sensibilidade e acurácia. Atualmente, o diagnóstico de infecções parasitárias consiste em métodos semiológicos e métodos laboratoriais, entretanto, ambas metodologias apenas levam a localização do foco infeccioso em estágios avançados da doença. Nas últimas décadas a Medicina Nuclear apresentou avanços que permitem o diagnóstico de infecções e diferenciação de processos inflamatórios. O objetivo do presente estudo é analisar a viabilidade da Medicina Nuclear no tocante ao diagnóstico e tratamento de patologias infecto parasitárias. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa baseada em artigos, livros, achados em bases de dados e repositórios de centros de pesquisa. Onde encontrou e avaliou oito pesquisas de grande valia envolvendo doenças infecto parasitárias e aplicabilidade da radiofarmácia, sendo elas: esquistossomose, leishmaniose, febre intensa com síndrome de trombocitopenia, toxoplasmose, hanseníase, doença de Chagas e filariose. Os radiofármacos apresentam um enorme potencial a ser explorado, no entanto deve ser feito com responsabilidade a fim de se preservar a saúde de profissionais e pacientes. É fundamental mais estudos e mais investimentos abordando a aplicação da Medicina Nuclear no diagnóstico e terapêutica de doenças infecto parasitárias, visto que é escassa as pesquisas sobre o tema.

Palavras-chave: Doenças Parasitárias; Medicina Nuclear; Compostos Radiofarmacêuticos.

Área Temática: Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

Modalidade: Resumo expandido

A radiofarmácia se desenvolveu a partir da necessidade do estudo, por imagens, do corpo humano com maior precisão, sensibilidade e acurácia. O primeiro passo para o desenvolvimento de meios diagnósticos não invasivos ocorreu a partir da descoberta acidental da radioatividade pelo físico francês Henri Becquerel em 1896, apenas dois meses depois da descoberta dos raios-x pelo alemão Wilhelm Conrad Roentgen. Desde então, a radiofarmácia e a medicina nuclear têm obtido mais importância na investigação precoce de inúmeras condições clínicas, como em doenças cardíacas, ósseas e no diagnóstico do câncer (RADVANYI, VILLAIN, 2017; VITAL et al., 2019).

Dentre os inúmeros métodos de diagnóstico por imagem e de terapia farmacológica, estão os radiofármacos, compostos radioativos sem atividade farmacológica utilizados na medicina nuclear. A maioria dos radiofármacos são a combinação de um componente radioativo e de uma molécula não-radioativa que, após a administração, a molécula define a biodistribuição e o radionuclídeo, por emissão de radiações, permite a localização exata do radiofármaco no organismo (VITAL et al., 2019). Os radiofármacos compreendem, também, os componentes não-radioativos para marcação e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos (ANVISA, 2019).

O radiofármaco injetado passa por processos de eliminação biológica, sendo esse evento conhecido como meia-vida efetiva. Assim, um radiofármaco ideal deve fixar-se seletivamente ao órgão e sistema que se deseja avaliar e ser rapidamente depurado a fim de reduzir a exposição do paciente à radiação (VITAL et al., 2019; KLEYNHANS et al., 2018).

Segundo a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira o radionuclídeo encontra-se nas seguintes formas:

“como um elemento atômico ou molecular, um íon ou incluído ou ligado as moléculas orgânicas, por processo de quelação ou por ligação covalente. As formas de obtenção de radionuclídeos, usados na produção de radiofármacos são por bombardeamento de nêutrons em reatores nucleares, bombardeamento com partículas carregadas em aceleradores de partículas, fissão nuclear de nuclídeos pesados após bombardeamento com nêutrons ou com partículas e sistemas geradores de radionuclídeos que envolvem a separação física ou química de um radionuclídeo filho, de meia-vida mais curta do que o radionuclídeo pai.” (ANVISA, 2019)

Atualmente, o diagnóstico de infecções parasitárias consiste em métodos semiológicos, palpação e medição de temperatura, e métodos laboratoriais, análise de soro sanguíneo, biópsias e culturas microbiológicas, entretanto, ambas metodologias apenas levam a localização do foco infeccioso em estágios avançados da doença quando já se observa alterações anatômicas. Nas últimas décadas a Medicina Nuclear apresentou avanços que permitem o diagnóstico de infecções e diferenciação de processos inflamatórios, diversos radiofármacos analisados para esta finalidade apresentam sensibilidade específica e seus mecanismos de captação de área de infecção estão relacionados com o aumento da permeabilidade vascular, migração de leucócitos, ligação de proteínas plasmáticas, bactérias envolvidas e metabolismo de glicose (POZZO, 2017).

Com isso, o objetivo do presente estudo é analisar a viabilidade da Medicina Nuclear no tocante ao diagnóstico e tratamento de patologias infecto parasitárias. Buscando avaliar o potencial promissor da Medicina Nuclear, podendo tornar-se uma etapa do diagnóstico de infecções parasitárias e os benefícios do uso de radiofármacos no tratamento destas patologias quando comparado aos métodos tradicionais.

2 MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa baseada em artigos, livros, achados em bases de dados e repositórios de centros de pesquisa. A pesquisa ocorreu no período de maio a junho do ano de 2021. Os estudos utilizados foram encontrados por meio dos termos: aplicações de radiofármacos; radiofármacos em doenças parasitárias; aplicações da medicina nuclear; *radiopharmaceuticals in parasitic diseases*. Os critérios de inclusão de artigos e estudos utilizados foram: Estar disponível em língua portuguesa e inglesa; apresentar aplicações clínicas de radiofármacos no diagnóstico e no tratamento de doenças causadas por agentes parasitários; apresentar comparação entre métodos de diagnóstico e tratamento convencionais com métodos de Medicina Nuclear.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou oito pesquisas de grande valia envolvendo doenças infecto parasitárias e aplicabilidade da radiofarmácia. Dentre eles, Goés et al. (2016), utilizaram Tecnécio-99m (^{99m}Tc), um radionuclídeo comumente utilizado em medicina nuclear para obter radiofármacos de ^{99m}Tc . Neste estudo ocorreu camundongos fêmeas adultas foram infectados por exposição a *Schistosoma mansoni*, causador da esquistossomose, e receberem a administração de estreptozotocina (STZ), causando lesões em estágios iniciais e induzindo

diabetes grave e permanente. Cada animal recebeu 100 µl de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}^{4-}$). Os animais foram divididos em quatro grupos: A, não infectado; B, infectado; C, não infectado + STZ; e D, infectado + STZ. Os resultados indicaram que tanto a esquistossomose e o diabetes subjacente diminuem a captação do radiofármaco, especialmente no fígado e no pâncreas, que são órgãos alvo das alterações fisiopatológicas na esquistossomose mansônica e no diabetes.

Um estudo publicado em 2017 desenvolveu um Sistema Gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, utilizando polímeros de polissacarídeos em imagens obtidas a partir de Positron emission tomography (PET) ou, em português, Tomografia por Emissão de Pósitrons, avaliando sua aplicabilidade em doenças infecciosas tropicais. O estudo foi realizado em camundongos infectados com *Leishmania* e febre severa com febre intensa com síndrome de trombocitopenia (Severe fever with thrombocytopenia syndrome - SFTS), causado pelo bunyavirus (SFTSV), pertencente à família *Bunyaviridae*, com o intuito de visualizar focos inflamatórios utilizando ^{68}Ga -citrato (FUCHIGAMI et al., 2017; TONG et al., 2020).

A leishmaniose é uma das doenças tropicais negligenciadas causada pelo parasita *Leishmania*. A SFTS é uma doença emergente recentemente identificada no Leste Asiático que mostra vários sintomas, incluindo febre, sintomas gastrointestinais, mialgia e linfadenopatia regional causados pelo SFTS. Os camundongos infectados com *Leishmania major* receberam a injeção de ^{68}Ga -citrato na pata traseira esquerda. Resultando em significativo acúmulo na região infectada da pata esquerda, e nenhum sinal significativo na solução salina tamponada com fosfato (PBS) na pata traseira direita. O resultado foi observado após uma infecção provocada dentro de 120-180 minutos após a injeção intravenosa de ^{68}Ga -citrato (FUCHIGAMI et al., 2017; TONG et al., 2020).

Enquanto nos camundongos infectados por SFTSV, o acúmulo de ^{68}Ga -citrato é claramente visível no trato gastrointestinal, um local alvo de atividade do vírus. Por outro lado, há uma atividade bastante baixa no trato gastrointestinal de camundongos com infecção simulada. Avaliou-se também os resultados obtidos após a aplicação de PET-FDG (fluorodesoxiglicose), que pode ser usado para a detecção de regiões inflamatórias infecciosas, neste teste o trato gastrointestinal foi claramente visualizado nos camundongos infectados com SFTSV, enquanto não houve sinais significativos nos camundongos com infecção simulada. Indicando que ^{68}Ga -citrato também pode visualizar a inflamação induzida por SFTSV (FUCHIGAMI et al., 2017).

Urbano et al. (2019) avaliaram se a infecção por *Toxoplasma gondii* e a infecção associada ao medicamento modificam a biodistribuição do radiofármaco Etileno Cistina

Dietiléster Dihidroclorato (^{99m}Tc -ECD) em camundongos. Um total de 18 camundongos foram divididos em 3 grupos. O grupo controle (C) recebeu água destilada e ^{99m}Tc -ECD; O grupo infectado (I) recebeu cepa de *T. gondii* e ^{99m}Tc -ECD; O grupo infectado e tratado (IT), além da infecção, recebeu associação de Pirimetamina e Sulfadiazina e ^{99m}Tc -ECD. Quarenta minutos após a administração do ^{99m}Tc -ECD. O estudo concluiu que a terapia combinada de drogas contra a toxoplasmose em camundongos infectados reduziu a captação de ^{99m}Tc -ECD, provavelmente devido à sua ligação às proteínas plasmáticas.

Em 2002 ocorreu a publicação de um extenso e completo estudo envolvendo a aplicação de Medicina Nuclear em diversas doenças tropicais e infecciosas, dentre elas a hanseníase, doença de Chagas e filariose. O estudo apresentou técnicas pioneiras de outros pesquisadores que alavancaram as novas aplicações da Medicina Nuclear. No caso de infecção por *Mycobacterium leprae*, agente etiológico da hanseníase, a Medicina Nuclear se mostrou efetiva na detecção da atividade do bacilo na pele e em outros órgãos com a utilização de cintilografia com Gálio-67 onde locais afetados de forma moderada, focal e irregular podem ser visualizados em casos de eritema nodoso hansênico. Em um caso de febre de origem desconhecida, a cintilografia de ^{67}Ga demonstrou aumento da captação no tecido subcutâneo da face e coxas (BRAGA, 2002).

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, se apresenta em duas fases, aguda e crônica. O período que se estende de 10 a 30 entre o quadro agudo e o aparecimento da cardiopatia chagásica crônica, clinicamente manifesta. A ventriculografia com radionuclídeos apresentou eficácia na manifestação de dano miocárdico subclínico e incipiente, representado por anormalidades segmentares da movimentação da parede com a presença ou não de disfunção diastólica em pacientes classificados nas formas indeterminada ou não cardíaca da doença. Já a filariose, com o agente causador *Wuchereria bancrofti*, aplicou-se a linfocintilografia por meio de vários ^{99m}Tc marcadores coloidais e albumina de soro humano. A técnica permite a avaliação funcional do transporte linfático e representação dos gânglios linfáticos regionais, processo rápido e não traumático, sem efeitos colaterais relatados (BRAGA, 2002).

4 CONCLUSÃO

Os radiofármacos apresentam um enorme potencial a ser explorado, no entanto deve ser feito com responsabilidade a fim de se preservar a saúde de profissionais e pacientes. É possível concluir que é se faz necessário mais estudos e investimentos abordando a aplicação da Medicina Nuclear no diagnóstico e terapêutica de doenças infecto parasitárias, visto que é

escassa as pesquisas sobre o tema e há uma lacuna de tempo considerável entre a publicação destes. A Medicina Nuclear ainda é de difícil acesso para grande parte da população, principalmente para a parcela populacional que habita áreas endêmicas de patologias ocasionadas por vetores parasitários.

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira 6^a ed.** Brasília: 2019.
- BRAGA, F. J. H. N. **Nuclear medicine in tropical and infectious diseases.** Springer: New York, 2002.
- FUCHIGAMI, T.; ONO, H.; OYADOMARI, K.; IWATAKE, M.; HAYASAKA, D.; AKBARI, M.; YUI, K.; NISHI, K.; KUDO, T.; YOSHIDA, S.; HARATAKE, M.; NAKAYAMA, M. Development of a ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Generator System Using Polysaccharide Polymers and Its Application in PET Imaging of Tropical Infectious Diseases. **ACS Omega**, v.2, n.4, p.1400-1407, 2017.
- GOÉS, V. C.; NEVES, R. H.; ARNÓBIO, A.; BERNARDO-FILHO, M.; MACHADO-SILVA, J. R. Streptozotocin (STZ) and schistosomiasis mansoni change the biodistribution of radiopharmaceutical sodium ^{99m}Tc-pertechnetate in mice. **Nuclear Medicine and Biology**, v.43, n.9, p.581-586, 2016.
- KLEYNHANS, J., GROBLER, A. F., EBENHAN, T., SATHEKGE, M. M., ZEEVAART, J. R. Radiopharmaceutical enhancement by drug delivery systems: A review. **Journal of Controlled Release**, v.287, p-177-193, 2018.
- POZZO, L. **Novas aplicações do radiofármaco Ubiqúidina₂₁₋₄₉ no diagnóstico por imagem SPECT/PET/CT de doenças negligenciáveis.** Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), 2017.
- RADVANYI, P.; VILLAIN, J. The discovery of radioactivity. **Comptes Rendus Physique**, v.18, n.9-10, p.544-550, 2017.
- TONG, Y.; WANG, Q.; FU, Y.; LI, S.; ZHANG, Z.; ZHANG, Z., YU, X. Molecular identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome viruses from tick and bitten patient in Southeast China. **Virology Journal**, v.17, n.122, 2020.
- URBANO, J. C. C.; LEITE, R. B. C. H.; CASTRO, R. L. P.; SILVA, C. M. V.; ANDRADE, J. M. A.; OLIVEIRA, C. B. S.; BARBOSA, V. S. A.; ANDRADE-NETO, V. F.; HOLANDA, C. M. C. X. Effect of toxoplasmic infection on the biodistribution of a brain radiopharmaceutical. **International Journal of Radiation Biology**, v.95, p.1547-1551, 2019.
- VITAL, K. D. LIMA, W. G., PESSOA, R. M., FERNANDES, S. O. A., CARDOSO, V.N. Radiofármacos e suas aplicações. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.1, n.2, 2019.