



International Joint Conference Radio 2019

Radiomarcção do antibiótico metronidazol comercial ao ^{99m}Tc : radiosíntese e controle de qualidade

Gonzalez^a K. M. L.; Oliveira^a R. C.; Ferreira^a O. D.; Guimarães^b F. F. L.; Oliveira^b M. L.

^aUniversidade Federal de Pernambuco, Av. Professor Moraes Rego, Recife/PE

^bCentro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste, Av. Professor Luís Freire, Recife/PE

kethyllemkt2@gmail.com

Introdução

Doenças infecciosas continuam sendo consideradas um dos principais desafios na prática clínica, acometendo grande parte da população mundial, principalmente pacientes em ambientes hospitalares. Atualmente uma diversidade de técnicas têm sido utilizadas em radiologia convencional e medicina nuclear, por meio da radiomarcção de leucócitos, considerado “padrão ouro” para identificação de sítios de infecção. Todavia, nenhuma dessas técnicas se mostraram eficazes na diferenciação entre processos infecciosos e processos inflamatórios estéreis, bem como na especificação do patógeno envolvido, se fazendo necessário a aplicação de métodos alternativos [1, 2].

O desenvolvimento e a utilização de antibióticos vem contribuindo significativamente para a estabilização e/ou erradicação de agentes infecciosos. Estas medicações associadas a traçadores radiativos, utilizados em medicina nuclear, trouxeram avanços na indentificação, determinação da conduta terapêutica e acompanhamento do tratamento em pacientes acometidos por quadros de infecção [3, 4].

O antibiótico de amplo espectro e antiprotozoário metronidazol tem se mostrado eficaz na identificação de agentes infecciosos [5]. No entanto, as dificuldades relacionadas ao acesso deste fármaco em sua forma padrão não contribuem com a incorporação clínica do mesmo como agente diagnóstico nos serviços de medicina nuclear. A justificativa para o desenvolvimento do presente trabalho partiu do interesse em aumentar a oferta da técnica nos serviços de medicina nuclear, bem como diminuir os custos associados. Diante do exposto, este trabalho teve por objetivo obter o complexo MET- ^{99m}Tc (metronidazol ligado ao radionuclídeo tecnécio-99-metaestável), avaliando o percentual de radiomarcção, sugerido como um agente para radiodiagnóstico de infecções por meio de técnicas SPECT (tomografia computadorizada por emissão de Fóton único), a partir do medicamento obtido comercialmente.

Metodologia

A radiosíntese do metronidazol foi realizada baseada na metodologia descrita por Iqbal et. al. [5], onde os autores mostraram a atividade do antibiótico radiomarcado. Primeiramente, 100 μg de metronidazol comercial e 120 μg do agente redutor cloreto de estanho foram incorporados. Em seguida, este composto foi radiomarcado a 1mCi de ^{99m}Tc , sob a forma de eluato e, o pH do complexo MET- ^{99m}Tc foi ajustado para 5-5,5 com NaOH 0,5 N e HCl 0,1 N, sendo incubado posteriormente a temperatura ambiente por 30 min. Para esta metodologia a radiosíntese e todos os testes de controle de qualidade foram realizados em triplicata.

A eficiência de marcação foi obtida por meio de cromatografia em papel Whatman 3mm e cromatografia de camada delgada (CCD) com sílica gel (SG), denominadas fases estacionárias. Os solventes utilizados nas fases móveis fo-

ram: acetona e NaOH a 0,9%. Nesta técnica, aplicou-se uma alíquota de ^{99m}Tc nas origens do papel e da placa e em seguida realizou-se a secagem e acomodação em 2 cubas, uma contendo acetona, solvente utilizado para o papel Whatman, e a outra contendo NaOH a 0,9%, solvente utilizado para a placa, dando início a corrida. A contabilização dos resultados obtidos se deu por meio da contagem radioativa com activímetro do papel, cortado em duas partes iguais, e pela análise da CCD-SG por radiocromatografia nos intervalos de 1 a 4 horas.

Resultados

A radiomarcção do antibiótico e antiprotozoário metronidazol em sua forma comercial ao ^{99m}Tc teve o pH ajustado entre 5-5,5, estando de acordo com a Farmacopeia Americana e Farmacopeia Europeia para utilização clínica. Os resultados do teste de eficiência de marcação indicaram que na cromatografia com papel Whatman 3mm as contagens radioativas se deram apenas na origem de aplicação, onde estava contido o MET- ^{99m}Tc e o ^{99m}Tc hidrolizado, enquanto que na extremidade final do papel não se obteve contagens de ^{99m}Tc livre, indicando uma eficiência de marcação de 100%. Além disso, testes com radiocromatografo estão sendo realizados para quantificar o percentual de ^{99m}Tc hidrolizado presente no composto, sendo possível posteriormente comparar os resultados obtidos aos encontrados na literatura para o metronidazol padrão radiomarcado.

Conclusões

A metodologia para marcação do metronidazol comercial ao ^{99m}Tc se mostrou eficaz, rendendo uma eficiência de marcação de 100%. A adaptação do método apresentou um maior acesso a técnica, além de baixos custos envolvidos, comparado aos encontrados na literatura, o que propicia significativamente a incorporação clínica. Além disso, a facilidade de manipulação e o tempo reduzido de preparação sugere que o radiofármaco MET- ^{99m}Tc seja uma possibilidade a ser adotada nos serviços de medicina nuclear, contribuindo desta forma com o diagnóstico e diferenciação de processos infecciosos.

Referências

1. AULETTA, S.; GALLI, C.; LAURI, C.; MARTINELLI, D., et al. Imaging bacteria with radiolabelled quinolones, cephalosporins and siderophores for imaging infection: a systematic review. **Clin Transl Imaging**. 4: 229-252. 18 jul, 2016.
2. AHMED, N.; FATIMA, S.; SAEED, MA.; ZIA, M., et al. ^{99m}Tc -Ceftizoxime: synthesis, characterization and its use in diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. **J med Imaging and Radiat Oncol**. 63 (1): 61-68. Fev, 2019.
3. HARRIS, A.; CHANDRAMOHAN, S.; AWALI, R. A.; GREWAL, M., et al. Physicians' attitude and knowledge regarding antibiotic use and resistance in ambulatory settings. **Am J Infect Control**. 26 mar, 2019.
4. LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. T.; HERDEIRO, M. T., et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Rev Port Sau Pub**. Vol 34, n 1. Mar, 2016
5. IQBAL, A.; NAQVI, S. A. R.; RASHEED, R.; MANCHA, A. Radiosynthesis and biodistribution of ^{99m}Tc -metronidazole as an *Escherichia coli* infection imaging radiopharmaceutical. **Appl biochem biotechnol**. 185: 127-139. 02 nov, 2017.