

UTILIZAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS MARCADOS COM TECNÉCIO 99M COMO POTENCIAIS MARCADORES NA OBTENÇÃO DE IMAGENS DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Poliana Cristina Mendes Oliveira¹
Angela Machado Rocha²

OLIVEIRA, P. C. M.; ROCHA, A. M. Utilização de radiofármacos marcados com tecnécio 99m como potenciais marcadores na obtenção de imagens de perfusão miocárdica. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 23, n. 3, p. 221-226, set./dez. 2019.

RESUMO: A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta as doenças cardiovasculares como a principal causa de morte no mundo, caracterizando um grave problema na saúde pública. Os três tipos de doenças que mais acarretam em óbito são: acidente vascular cerebral, seguido de infarto agudo do miocárdio e outras doenças isquêmicas do coração. Apesar dos avanços terapêuticos das últimas décadas, o infarto ainda apresenta altas taxas de mortalidade. Para as pessoas com doenças cardiovasculares ou com alto risco cardiovascular é fundamental o diagnóstico precoce da doença. A cintilografia de perfusão miocárdica é um método de investigação diagnóstica e prognóstico não invasivo de várias doenças cardiovasculares. Esse exame consiste na administração de um radiofármaco para obtenção de imagens de perfusão cardíaca. Dois traçadores marcados com Tecnécio-99m são amplamente utilizados na clínica, porém, esses dois radiofármacos não atendem aos requisitos de um agente de perfusão ideal, por sofrerem significativa excreção biliar, produzindo artefatos na imagem, o que pode interferir um diagnóstico preciso, já que a qualidade é comprometida, e prolongando o tempo de obtenção da imagem após a administração do radiotraçador. Para superar essa lacuna, pesquisadores vêm estudando novos complexos catiônicos marcados com o Tecnécio. O objetivo desse artigo é fazer uma revisão, abordando a literatura sobre os radiofármacos que estão sendo estudados, suas vantagens e desvantagens sobre os traçadores já utilizados, e sobre sua potencial utilização na obtenção de imagem de perfusão cardíaca.
PALAVRAS-CHAVE: Cintilografia de Perfusão Miocárdica. Farmacocinética. Perfusão Miocárdica. Tecnécio.

USING TECHNETIUM-99M-MARKED RADIOPHARMACEUTICALS AS POTENTIAL MARKERS IN OBTAINING MYOCARDIAL PERFUSION IMAGES

ABSTRACT: The World Health Organization (WHO) acknowledges cardiovascular diseases as the leading cause of death in the world, being regarded as a serious public health issue. The three types of diseases with the greatest mortality are: stroke, followed by acute myocardial infarction (AMI) and other ischemic heart diseases. Despite the therapeutic advances of the last decades, AMI still presents high mortality rates. Early diagnosis is essential for people with cardiovascular diseases or with a high cardiovascular risk. Myocardial perfusion scintigraphy is a method of diagnostic investigation and noninvasive prognosis of various cardiovascular diseases. This examination consists in the administration of a radiopharmaceutical drug to obtain images of cardiac perfusion. Two tracers labeled with Technetium-99m are widely used, however, these two radiopharmaceuticals do not meet the requirements of an ideal perfusion agent, because they have a high liver absorption, producing artifacts in the image, which can disrupt a precise diagnosis, since the quality is compromised, and prolonging the imaging time after administration of the radioisotope. To overcome this gap, researchers have been studying new cationic complexes marked with technetium. The objective of this article is to review the literature on the radiopharmaceuticals being studied, their advantages and disadvantages on the tracers already used, and their potential use in obtaining a cardiac perfusion image.

KEYWORDS: Myocardial Perfusion Scintigraphy. Technetium. Myocardial Uptake. Pharmacokinetics.

Introdução

As doenças cardiovasculares são aquelas que abrangem, de forma genérica, todas as alterações patológicas no sistema circulatório, composto pelo coração, artérias, veias e vasos capilares. O coração é o órgão central desse sistema, compete-lhe a função de bombear o sangue para todo o corpo através dos vasos sanguíneos. A parede cardíaca é formada por três camadas: o endocárdio, o miocárdio e o epicárdio. O miocárdio é o tecido muscular cardíaco, que forma aproximadamente 95% do coração, sendo o responsável por sua ação de bombeamento (TORTORA; DERRICKSON, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2017), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo: mais pessoas morrem anualmente por essas enfermidades do que por qualquer outra causa, totalizando cerca de 17,5 milhões de pessoas ao ano, o que as caracterizam como um grave problema na saúde pública mundial. Com isso, em 2000, a OMS instituiu o dia 29 de setembro como o dia Mundial do Coração. Esse dia é marcado por mobiliza-

ções como campanhas, palestras e eventos visando conscientizar as pessoas dos riscos que as doenças cardiovasculares representam à saúde do indivíduo, bem como a disseminação e incentivo de hábitos saudáveis que possam evitar ou minimizar essas enfermidades, além de contribuir para uma vida mais saudável.

As doenças cardiovasculares são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no país em um ano (Ministério da Saúde, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), de 2004 a 2016, aproximadamente 4,2 milhões de mortes foram provocadas por problemas de coração e circulação sanguínea. Os três tipos de doenças que mais acarretam óbitos são: acidente vascular cerebral (AVC), seguido de infarto do miocárdio (IAM) e outras doenças isquêmicas do coração e doenças hipertensivas. Para as pessoas com doenças cardiovasculares ou com alto risco cardiovascular é fundamental o diagnóstico precoce da doença. Dentre as diversas tecnologias disponíveis de diagnóstico desse tipo de doença estão o eletrocardiograma, o qual fornece registro da atividade elétrica cardíaca, a radiografia do tórax, que se

DOI: 10.25110/arqsaude.v23i3.2019.6809

¹Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. E-mail: polemendes@yahoo.com.br

²Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. E-mail: anmach@gmail.com

dá pela obtenção de imagens torácicas com o uso de raios X (ondas eletromagnéticas), o ecocardiograma, que é uma ultrassonografia do coração, e exames da cardiologia nuclear, por tratar-se de métodos não invasivos e de alta precisão.

A Medicina Nuclear usa pequenas quantidades de materiais radioativos no diagnóstico e na orientação ao tratamento de determinadas doenças cardiovasculares. A grande vantagem do método nuclear é a sua independência de alterações na conformação geométrica do coração, pois é baseada na quantidade de material radioativo presente no miocárdio. As diferentes técnicas aplicadas na aquisição e processamento de imagens cardíacas na medicina nuclear já estão bem estabelecidas, fruto de um desenvolvimento progressivo ao longo das últimas quatro décadas. A medicina nuclear é uma especialidade que auxilia de forma segura e eficaz a avaliação diagnóstica e prognóstica (SALES *et al.*, 2007). Na medicina nuclear existem exames para avaliação cardiológica como: Ventriculografia radioisotópica, Linfocintilografia, Cintilografias cardíacas com Gálio-67 e Tório-201 e a de perfusão miocárdica, sincronizada com Eletrocardiograma (ECG). Suas aplicações encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Exames da Cardiologia Nuclear

Exames	Aplicações
Ventriculografia radioisotópica	Monitora as funções ventriculares
Linfocintilografia	Avalia de forma objetiva a presença de alguma déficit de drenagem linfático
Cintilografia de coração com Gálio-67	Pesquisa de inflamação miocárdica
Cintilografia de perfusão miocárdica	Avalia distribuição sanguínea no miocárdio

Fonte: Elaborado pelo autor com base na I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Cardiologia Nuclear.

Na cardiologia nuclear, a preferência da cintilografia para a detecção de defeitos de perfusão miocárdica deve-se à elevada resolução de contraste em comparação a outros exames de imagem (BOCCIA *et al.*, 2015). A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um método de investigação diagnóstica e prognóstico não invasivo de várias doenças cardiovasculares (ABUHID *et al.*, 2010). Esse exame tem um valor diagnóstico significativo para avaliar a extensão e a gravidade da doença arterial coronariana e fornece informações preditivas adicionais sobre desfechos cardiovasculares (HAN *et al.*, 2018). Nessa técnica, é feita a administração intravenosa de radiofármacos (ou radiotraçadores), seguida de obtenção das imagens através de Gama-câmara tomográfica, adotando protocolos de obtenção de imagem. Essas substâncias são extraídas do sangue pelo cardiomiócito (fibras musculares cardíacas) e mantêm uma relação de linearidade com o fluxo sanguíneo do miocárdio dentro de determinados limites. Assim, as células cardíacas viáveis (células cardíacas saudáveis), passam a emitir fótons gama (radiação ionizante) proporcionalmente à concentração da dose injetada e à intensidade da perfusão coronariana, composta pelas artérias coronárias, os vasos sanguíneos que levam o sangue para o miocárdio. Esses fótons são obtidos por uma gama-câmara e convertidos em dados digitais representativos da quantifica-

ção da captação e da localização de sua emissão (BOCCIA *et al.*, 2015).

Os radiofármacos de tecnécio-99m tornaram-se, nos últimos 30 anos, importantes ferramentas para o diagnóstico de várias doenças ou disfunções de órgãos (MARQUES *et al.*, 2001). O ^{99m}Tc é um radioisótopo bem estabelecido e amplamente utilizado em protocolos de cintilografia de perfusão miocárdica. Uma variedade de produtos radiofarmacêuticos foi introduzida nos últimos anos para obtenção de imagens de perfusão miocárdica. Foram desenvolvidos agentes marcados com ^{99m}Tc com melhores propriedades de formação de imagens, tais como ^{99m}Tc-Sestamibi e ^{99m}Tc-Tetrofosmina. Apesar de suas aplicações clínicas generalizadas, ^{99m}Tc-Sestamibi e ^{99m}Tc-Tetrofosmina não atendem aos requisitos de um agente de perfusão ideal, pelo menos em parte, por sofrerem significativa excreção biliar devido, o que dificulta a obtenção de imagens de alta qualidade a menos de 30 minutos pós-injeção (ZHENG *et al.*, 2014). Para superar essa lacuna, novos complexos catiônicos marcados com o Tecnécio têm sido estudados. Kengo *et al.* (2004) trouxeram um novo marcador de perfusão miocárdica, o ^{99m}Tc-N-DBODC5 e compararam-no a outros traçadores. He *et al.* (2006) apontaram o ^{99m}Tc(I)-Tricarbonyl como potencial radiotraçador para obtenção de imagens de perfusão miocárdica. Esses trabalhos nos apontam a existência e também o surgimento de potenciais radiofármacos na CPM.

A escolha do radiofármaco mais adequado é imprescindível para o sucesso da realização do exame, uma vez que este será determinante para a duração da cintilografia e a qualidade final das imagens obtidas. Há grande grau de dependência do radiofármaco para a indicação adequada e precisa de tratamento ou procedimento cirúrgico, se tornando necessária a busca por um radiotraçador de perfusão miocárdica ideal. Um radiotraçador de perfusão ideal deve ter uma alta captação cardíaca com retenção miocárdica regular, que rastreia linearmente o fluxo sanguíneo do miocárdio numa vasta gama. Apesar de suas aplicações clínicas generalizadas, ^{99m}Tc-Sestamibi e ^{99m}Tc-Tetrofosmin não satisfazem os requisitos de um agente de imagem de perfusão ideal.

Nas últimas décadas, por conta de algumas deficiências existentes nos radiofármacos marcados com Tecnécio-99m disponíveis no mercado e que são usualmente empregados na cardiologia nuclear, tem surgido novos radiotraçadores marcados com o Tecnécio-99m tais como o ^{99m}Tc-N-DBODC5, ^{99m}Tc-N-NOET e ^{99m}TcN-MPO. Assim, o objetivo desse estudo foi fazer uma abordagem atual sobre os radiotraçadores marcados com Tecnécio com potencial para obtenção de imagem de perfusão miocárdica, levando em conta parâmetros da farmacocinética (processos de captação, eliminação e metabolização) e os avanços que ocorreram neste período.

Metodologia

Para a revisão bibliográfica, foram utilizadas as plataformas para busca de artigos: o NCBI – *National Center for Biotechnology Information*; PUBMED; *Science Direct* e *Scopus*, as quais oferecem um amplo conjunto de bases de dados para estudo e análise de citações de milhares de artigos, publicações, autores e agências de fomentos. Utilizaram-se as palavras-chave: *Myocardial perfusion scintigraphy, tech-*

netium, myocardial uptake, pharmacokinetics com o uso de operadores booleanos (AND), combinando os termos da pesquisa para que cada resultado da pesquisa contivesse todos os termos. A seleção dos artigos foi realizada posteriormente à leitura dos resumos e, a partir disso, foram feitas as leituras completas destes artigos selecionados e produção do trabalho de revisão que foi direcionado pela seguinte questão norteadora: “Quais radiofármacos vêm sendo estudados para obtenção de imagem de perfusão miocárdica, e quais suas características vantajosas/desvantajosas em relação aos já estabelecidos ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{99m}Tc -Tetrofosmin? Existe algum possível substituto ou se fazem necessários mais estudos?”.

Resultados e Discussão

Foram selecionados 12 artigos dentre as bases pesquisadas. A composição dos resultados e discussão apresentam a descrição comparativa dos radiofármacos de perfusão miocárdica encontrados com o ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{99m}Tc -Tetrofosmin. Os parâmetros estudados foram: a Extração de primeira passagem, onde o fígado metaboliza os fármacos antes de alcançarem a circulação sistêmica, reduzindo, assim, a concentração dessa substância antes de atingirem seus órgãos-alvo; a Redistribuição, um fenômeno que realoca boa parte da fração do fármaco que está fazendo efeito no sítio alvo para outras partes do corpo, diminuindo a ação do fármaco; as Absorções miocárdicas e pulmonares, que se referem à quantidade dessa substância absorvida por esses órgãos; a Dosimetria, definida como a determinação da exposição ou da dose de radiação, que se refere à quantidade de exposição ao radiofármaco; a Depuração hepática, que é a eliminação do fármaco pelo fígado, fator muito importante para a obtenção de imagens e, quando lenta, há produção de artefatos nas imagens; e a Lavagem do miocárdio, ou seja, a eliminação do radiotraçador pelo tecido que, quando precoce, interfere na visualização do coração pela cintilografia.

3.1 TcN-NOET

O [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{NOEt})_2$], TcN-NOET é um complexo lipofílico neutro. Embora seja um complexo derivado de tecnécio, as características conhecidas de ^{99m}Tc -N-NOET são muito mais próximas das de ^{201}Tl do que de outros complexos de tecnécio, sendo considerado um análogo do ^{201}Tl . As características que o ^{99m}Tc -N-NOET têm em comum com ^{201}Tl incluem uma fração de extração de primeira passagem elevada, uma boa correlação com o fluxo sanguíneo coronário e um fenômeno de redistribuição. No entanto, ^{99m}Tc -N-NOET tem uma dosimetria mais favorável, e seus mecanismos de redistribuição e captação do miocárdio são diferentes (FAGRET *et al.*, 2001). Quando comparado aos complexos de tecnécio amplamente utilizados atualmente, Sestamibi e Tetrofosmin, ^{99m}Tc -N-NOET possui uma melhor absorção miocárdica e maior absorção pulmonar. A segurança e a dosimetria são comparáveis entre esses três complexos de tecnécio. As imagens só podem ser obtidas de 30 a 45 minutos após a injeção, além da existência de um fenômeno de redistribuição, pode representar um problema em certos casos clínicos em que a redistribuição rápida diminui a capacidade de captação de imagem do TcN-NOET (VAN-ZETTO *et al.*, 2000).

A cinética desse radiotraçador no coração é semelhante ao ^{201}Tl , o qual é utilizado para obtenção de imagens de perfusão cardíaca, porém, a sua alta extração de primeira passagem, em que a concentração do fármaco é significativamente reduzida pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica, diminui a sua biodisponibilidade. A sua elevada captação pulmonar, e o fenômeno de distribuição que sofre, apresentam um problema na obtenção de imagem, tornando esse fármaco desvantajoso comparado ao Tc-MIBI e Tc-Tetrofosmin.

^{99m}Tc -N-DBODC5

O nitreto de ^{99m}Tc -[bis(dimetoxipropilfosfinoetil)-etoxietilamina (PNP5)]-[bis(N-etoxietil)-ditiocarbamato(DBODC)], ^{99m}Tc -N-DBODC5, é um agente lipofílico marcado com Tecnécio, da classe nitrido. Assim como o ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -tetrofosmin, é monocatiônico. Possui boa estabilidade em condições fisiológicas, e exibe alta absorção de coração e nova cinética de biodistribuição com sua rápida depuração hepática em modelos de ratos. O ^{99m}Tc -N-DBODC5 possui depuração rápida do fígado reduzindo significativamente a dispersão de fótons do fígado para a parede infero-lateral. Isso reduz a produção de artefatos nas imagens de perfusão miocárdica e melhora a precisão diagnóstica. Ma *et al.* (2013) compararam a obtenção de imagens entre Tc-MIBI e ^{99m}Tc -N-DBODC5e, enquanto após a injeção do primeiro se esperava até 1 hora para obter as imagens, após 30 minutos da injeção do segundo já se obtinha imagens de alta qualidade. Na obtenção de imagens com marcadores do ^{99m}Tc , comumente ocorrem defeitos nos segmentos da imagem. No entanto, mais segmentos miocárdicos não são visíveis nas imagens ^{99m}Tc -MIBI do que nas imagens ^{99m}Tc -N-DBODC5 (MA *et al.*, 2013). Comparando as imagens *in vivo* de ^{99m}Tc -N-DBODC5 com os agentes existentes, ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{99m}Tc -Tetrofosmin, a depuração hepática mais rápida, bem como a absorção de coração relativamente alta, rendem imagens de ^{99m}Tc -N-DBODC5 *in vivo* de alta qualidade.

Além disso, a rápida depuração do fígado e a alta captação no miocárdio do ^{99m}Tc -N-DBODC5 permitirão que as imagens SPECT do ventrículo esquerdo sejam adquiridas precocemente e com excelente qualidade (Ma *et al.*, 2013). Como o ^{99m}Tc -NDBODC5 também é altamente lipofílico e monocatiônico, é possível que o mecanismo de captação do miocárdio e lavagem deste traçador seja semelhante ao ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{99m}Tc -Tetrofosmin. Estudos adicionais são necessários para determinar o mecanismo exato para a captação do miocárdio deste novo traçador (HATADA *et al.*, 2004). As propriedades desse fármaco apresentadas até então pelos grupos supracitados podem ser vistas como fator encorajador para o prosseguimento dos estudos com o complexo catiônico ^{99m}Tc -NDBODC5.

Tc-N-MPO

O [^{99m}Tc -N(mpo)(PNP5)]⁺, ^{99m}Tc -N-MPO, é outro complexo catiônico de ^{99m}Tc da classe nitrido. Em nenhum dos estudos, observou-se reações adversas significativas após a injeção desse radiofármaco. O estudo de dosimetria também mostrou que ^{99m}Tc -N-MPO é seguro para uso humano (GAO *et al.*, 2014). A baixa captação do fígado e a excreção rápida hepatobiliar resultam em proporções favorá-

veis da relação coração-fígado. Kim *et al* (2008) descobriram que a relação coração-fígado de Tc-99m-N-MPO foi quatro vezes maior que a de Tc-99m-Sestamibi e duas vezes maior que a de Tc-99m-N-DBODC5 aos 30 minutos após a injeção em ratos. Espera-se resultados semelhantes para 99mTc-Tetrofosmin. Os resultados de biodistribuição indicam que o N-MPO de 99mTc tem as características desejáveis da absorção do coração mais alta observada para um radiotraçador catiônico de perfusão miocárdica e uma lavagem rápida de órgãos não-alvo ao redor do coração (GAO *et al.*, 2014). Imagens de alta qualidade podem ser adquiridas entre 0 e 30 minutos após a administração de 99mTcN-MPO devido à sua rápida depuração hepática (ZHENG *et al.*, 2014). Nessas condições, a região do coração é claramente visualizada aos 10 minutos após a injeção e a radioatividade hepática é reduzida ao longo dos primeiros 30 minutos pós-injeção (p.i) (GAO *et al.*, 2014).

Essas disposições permitem a aquisição precoce de imagens de alta qualidade, possibilitando uma melhora de protocolo na prática clínica, refletindo em maior praticidade e precisão, além de conveniência para pacientes e profissionais. O 99mTc N-MPO é um radiotraçador de perfusão miocárdica promissor com propriedades de imagem aprimoradas e tempo ótimo de imagem, para estudos futuros (GAO *et al.*, 2014). O achado mais importante desse radiofármaco é de que sua relação coração-fígado é 4 vezes maior que 99m-Sestamibi e 2 vezes maior que Tc-99m-N-DBODC5, o que pode apontá-lo como possível complexo catiônico a ser utilizado na cintilografia.

3.4 99mTc-TMEOP

Goethals *et al.* (2011) apresentaram o tri-metoxi-tris-pirazolil-99mTc-(CO)₃(99mTc-TMEOP), 99mTc-TMEOP, como um novo composto para imagem de perfusão miocárdica. Este mostrou uma absorção cardíaca comparável ao 99mTc-Sestamibi e 99mTc-Tetrofosmin, mas uma depuração hepática significativamente mais rápida. Trata-se de um complexo catiônico marcado com Tecnécio, moderadamente lipofílico, que se mantém estável em condições fisiológicas. Comparando a distribuição nos tecidos cardíaco, hepático e pulmonar, e as razões coração-fígado, após injeção, da tetrofosmina, sestamibi e do 99mTc-TMEOP, no mesmo estudo, Goethals *et al.* (2011) confirmam a relação significativamente maior do coração-fígado no grupo 99mTc-TMEOP em comparação com os outros traçadores. A biodistribuição vantajosa do 99mT-TMEOP pode permitir a captação de imagem cardíaca de alta qualidade, após a injeção. Porém, constatou-se que:

A 40 min p.i. a relação coração-fígado de 99mTc-TMEOP, é o dobro do 99mTc-sestamibi e 99mTc-tetrofosmin. Estes resultados são comparáveis aos valores de 30 min publicados para 99mTc-N-DBODC5(LIU *et al.*, 2006), mas menores aos dados relatados para 99mTc-N-MPO (GOETHALS *et al.*, 2011).

O que sugere que o 99mTc-TMEOP seja mais vantajoso em sua farmacocinética e captação de imagem de perfusão cardíaca, quando comparado ao 99mTc-sestamibi e 99mTc-tetrofosmin. O mesmo ainda não pode ser afirmado

em relação ao 99mTc-N-DBODC5 e 99mTc-N-MPO.

[99mTc (PNP5)(DBODC)]+

A característica química especial desse traçador marcado com tecnécio é o fato de que sua estrutura molecular é composta por dois ligantes diferentes ligados ao Tc, PNP5 e DBODC.

As diferentes lipofilicidades dos dois ligantes podem modificar a lipofilicidade geral de toda a molécula. Como resultado da alta lipofilicidade do DBODC e da alta hidrofiliabilidade do PNP5, o complexo demonstrou uma lipofilicidade moderada em geral. A lipofilicidade “equilibrada” pode resultar em alta absorção do coração e rápida depuração hepática de [99m Tc (PNP5) (DBODC)] + (ZHANG *et al.*, 2009).

Entretanto, no mesmo estudo, Zhang *et al.* (2009) demonstraram que [99mTc (PNP5) (DBODC)]+ teve uma absorção miocárdica semelhante a 99m Tc-MIBI e, como o 99m Tc-MIBI, [99mTc (PNP5)(DBODC)]+ teve uma redistribuição mínima no miocárdio isquêmico (quando há hipocaptação do radiofármaco pelo cardiomiócito). Essas semelhanças podem ter como justificativa a lipofilicidade, ainda que moderada, desse novo radiofármaco, portanto, esses traçadores podem apresentar mecanismos de absorção miocárdica semelhantes, independente das diferenças moleculares. Em relação à depuração hepática, o [99mTc (PNP5) (DBODC)]+ apresentou uma eliminação mais rápida do que 99m Tc-MIBI (ZHANG *et al.*, 2009). Um estudo de Hatada *et al.* (2006) verificou que a fração de extração de primeira passagem para [99mTc (PNP5)(DBODC)]+ é ligeiramente inferior aos valores de EF previamente publicados para 99m Tc-MIBI, mas superior ao EF para 99m Tc-Tetrofosmin.

Esses dados demonstram que, embora a tentativa de equilibrar a lipofilicidade do tecnécio presente na maioria dos traçadores marcados com esse isótopo a fim de melhorar a característica de eliminação do fígado, os outros parâmetros são equiparáveis ao Tc-MIBI. Assim, é necessário conter o entusiasmo em relação ao [99m Tc (PNP5) (DBODC)]+, que, embora tenha tido a construção de sua molécula pensada em suprir necessidades do TC-MIBI e Tc-Tetrofosmin, ainda não apresentou vantagens em estudos para a sua utilização na clínica.

99mTc-15C5-PNP

O [99mTc (CO)₃ (15C5-PNP)], simplificado como 99mTc-15C5-PNP, é um complexo de 99mTc(I)-tricarbonil contendo anel de éter, juntamente ao 15C5-PNP. Estudos anteriores mostraram que as características de distribuição de 99mTc-15C5-PNP são semelhantes às de 99mTcN-DBODC5 em termos de captação de coração, relação coração-pulmão e relação coração-fígado (HE *et al.*, 2006). Liu *et al.* (2010) observaram que o 99mTc-15C5-PNP apresentou maior lavagem precoce do miocárdio quando comparado ao 99mTc-Sestamibi. Porém, ambos os agentes se aproximaram de um estado estacionário dentro de 10-15 minutos após a injeção, e o nível retido de 99mTc-Sestamibi foi maior durante todo o período. O que induz a pensar se a lavagem precoce do miocárdio se faz uma vantagem mesmo, já que, seguindo um protocolo para obtenção de imagem, os dois traçadores se

encontrariam em um nível semelhante, não constando diferenças em seus níveis no miocárdio.

A atividade de ^{99m}Tc -15C5-PNP no fígado diminuiu rapidamente, em cerca de 15-20 minutos, enquanto do ^{99m}Tc -Sestamibi foi proeminente ao longo dos 60 minutos após a injeção (LIU *et al.*, 2010). Os resultados de ajuste das curvas nesse estudo, demonstraram que a relação coração-fígado de ^{99m}Tc -15C5-PNP foi cerca de 1,9 vezes maior que a de ^{99m}Tc -Sestamibi aos 60 min, enquanto a relação coração-fígado de ^{99m}Tc -N-DBODC5 é cerca de 7 vezes maior que a de ^{99m}Tc -Sestamibi (LIU *et al.*, 2010). Assim, a capacidade de ^{99m}Tc -15C5-PNP para definir e quantificar a atividade miocárdica é superior ao ^{99m}Tc -Sestamibi, mas é inferior ao do ^{99m}Tc -N-DBODC5. O ^{99m}Tc -15C5-PNP é um complexo que possui propriedades semelhantes aos ^{99m}Tc -N-DBODC5 e ^{99m}Tc -N-MPO, esse radiotraçador tem potencial para obtenção rápida de imagem de perfusão miocárdica com baixa absorção pelo fígado.

Na Tabela 2, podem ser observadas as maiores vantagens e desvantagens dos radiofármacos discutidos no presente artigo comparados ao ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -tetrofosmina.

Tabela 2: Comparação dos radiofármacos com ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -tetrofosmina.

Radiofármacos	Vantagens	Desvantagens	Autores
TcN-NOET	Boa captação miocárdica	Alta captação pulmonar Extração de primeira passagem elevada	Vanzetto <i>et al.</i> , 2000 Fagret <i>et al.</i> , 2001
^{99m}Tc -N-DBODC5	Rápida depuração hepática Menor tempo de aquisição de imagens Maior especificidade	-	Hatada <i>et al.</i> , 2004 Ma <i>et al.</i> , 2013
Tc-N-MPO	Rápida depuração hepática Aquisição precoce de imagens Alta relação coração/fígado	-	Gao <i>et al.</i> , 2014 Zheng <i>et al.</i> , 2014
^{99m}Tc -15C-PNP	Rápida depuração hepática Maior relação coração/fígado	-	He <i>et al.</i> , 2006 Liu <i>et al.</i> , 2010
^{99m}Tc -TMEOP	Rápida depuração hepática	-	Goethals <i>et al.</i> , 2011
[^{99m}Tc (PNP5) (DBODC)]+	Rápida depuração hepática	Extração de primeira passagem moderada	Zheng <i>et al.</i> , 2009

Fonte: Elaborado pelo autor com base em VANZETTO *et al.* (2000), FAGRET *et al.* (2001), HATADA *et al.* (2004), MA *et al.* (2013), GAO *et al.* (2014), ZHENG *et al.* (2014), HE *et al.* (2006), LIU *et al.* (2010), GOETHALS *et al.* (2011), ZHANG *et al.* (2009).

Conclusão

Nos estudos analisados, podemos observar a perseverante busca por um agente de perfusão miocárdica que apresente características ideais. Apesar do sestamibi e tetrofosmina serem amplamente utilizados na prática clínica para obtenção de imagens cardíacas, características de baixa eli-

minação da radioatividade hepática e o tempo de espera dos protocolos de obtenção de imagem cardíaca se caracterizam como indesejáveis propriedades para um traçador de perfusão miocárdica.

Em alguns trabalhos, a depuração do fármaco pelo fígado foi sanada, por vezes, com o acréscimo de alguma molécula que diminuísse a lipofilicidade do fármaco, ou que obtivesse característica de distribuição ou mecanismos de absorção miocárdica diferentes dos traçadores já estabelecidos. Os fármacos Tc-N-MPO e ^{99m}Tc -N-DBODC5 se destacaram por apresentarem características vantajosas como rápida depuração do fígado, menor tempo para aquisição de imagens, alta relação coração-fígado e alta especificidade para diagnóstico de doenças. Os resultados são encorajadores, porém estudos mais aprofundados se fazem necessários para melhor análise dessas substâncias como radiomarcadores de perfusão miocárdica.

Referências

ABUHID, I.; PEDROSO, E.; REZENDE, N. Cintilografia para Detecção de Comprometimento Miocárdico na Forma Indeterminada da Doença de Chagas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n.1, p. 30-32, 2010.

ACAMPA, W.; DI BENEDETTO, C.; CUOCOLO, A. An overview of radiotracers in nuclear cardiology. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 7, n. 6, p. 701-707, 2000.

BOCCIA, D. *et al.* Radiofármacos em cardiologia nuclear. **Revista do Departamento de Ergometria, Reabilitação Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 21, n.2, p. 52-53, 2015.

FAGRET, D.; GHEZZI, C.; VANZETTO, G. ^{99m}Tc -NOET Imaging for Myocardial Perfusion: Can It Offer More Than We Already Have?. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 42, p. 1395-1396, 2001.

GAO, S. *et al.* Pharmacokinetics and Biodistribution of ^{99m}Tc N-MPO in Healthy Human Volunteers. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 39, n. 1, p. 14-19, 2014.

GOETHALS, L. R. *et al.* Rapid hepatic clearance of ^{99m}Tc -TMEOP: a new candidate for myocardial perfusion imaging. **Contrast Media Molecular Imaging**, v. 6, p. 178-188, 2011.

HAN, S. *et al.* Feasibility of dynamic stress ^{201}Tl /rest ^{99m}Tc -tetrofosmin single photon emission computed tomography for quantification of myocardial perfusion reserve in patients with stable coronary artery disease. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 45, p.2173-2180, 2018.

HATADA, K. *et al.* ^{99m}Tc -N-DBODC5, a New Myocardial Perfusion Imaging Agent with Rapid Liver Clearance: Comparison with ^{99m}Tc -Sestamibi and ^{99m}Tc -Tetrofosmin in Rats. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 12, p. 2095-2101, 2004.

HE, Z.; HSIEH, W.; KIM, Y.; LIU, S. Evaluation of novel cationic $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ -tricarbonyl complexes as potential radiotracers for myocardial perfusion imaging. **Nuclear Medicine and Biology**, v.33, n. 8, p. 1045–1053, 2006.

KYM, Y. *et al.* Tc- ^{99m}Tc -N-MPO: Novel cationic Tc- ^{99m}Tc radiotracer for myocardial perfusion imaging. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 15, n. 4, p. 535-546, 2008.

LIU, Z. Kinetic characterization of a novel cationic $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ -tricarbonyl complex, ^{99m}Tc -15C5-PNP, for myocardial perfusion imaging. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 858–867, 2010.

MA, H. *et al.* Comparison of ^{99m}Tc -N-DBODC5 and ^{99m}Tc -MIBI of Myocardial Perfusion Imaging for Diagnosis of Coronary Artery Disease. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-10, 2013.

MARQUES F.; OKAMOTO M.; BUCHPIGUEL C. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio- ^{99m}Tc e seus controles de qualidade. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 4, p 233-239, 2001.

MELECA, M. *et al.* Flow Versus Uptake Comparisons of Thallium-201 with Technetium- ^{99m}Tc Perfusion Tracers in a Canine Model of Myocardial Ischemia. **The Journal of Medicine**, v. 38, n. 12, p. 1847-1856, 1997.

NARUSE, H. *et al.* Quantitative Comparison of Planar and SPECT Normal Data Files of Thallium-201, Technetium- ^{99m}Tc -Sestamibi, Technetium- ^{99m}Tc -Tetrofosmin and Technetium- ^{99m}Tc -Furifosmin. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 37, n. 11, p. 1783-1788, 1996.

SALES, M.; PANTOJA, M.; CWAJG, E. Valor Prognóstico da Cintilografia Miocárdica de Perfusão com Tetrofosmin Marcado com Tecnécio- ^{99m}Tc Sincronizada com o Ciclo Cardíaco (“Gated SPECT”) na Avaliação de Pacientes com Diabete Melito e Suspeita Clínica de Doença Arterial Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 1, p. 2-10, 2008.

TISATO, F. *et al.* Insights into the failure of the potential, neutral myocardial imaging agent TcN-NOET: physicochemical identification of by-products and degradation species. **Nuclear Medicine and Biology**, v. 39, p. 335-346, 2012.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

VANZETTO, G. Biodistribution, Dosimetry, and Safety of Myocardial Perfusion Imaging Agent ^{99m}Tc -noet in Healthy Volunteers. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 41, n. 1, p. 141-148, 2000.

VRACHIMIS, A. *et al.* Systematic evaluation of ^{99m}Tc -tetrofosmin versus ^{99m}Tc -sestamibi to study murine myocardial perfusion in small animal SPECT/CT. **EJNMMI**

Research, v. 2, n. 21, 2012.

ZHANG, W. *et al.* Experimental Study of [^{99m}Tc (PNP5)(DBODC)]⁺ as a New Myocardial Perfusion Imaging Agent. **Cardiology**, v. 112, p. 89-97, 2009.

ZHENG, Y. *et al.* Development of kit formulations for ^{99m}Tc -N-MPO: a cationic radiotracer for myocardial perfusion imaging. **Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 57, p. 584-592, 2014.

Recebido em: 25/05/2017

Aceito em: 24/04/2019