



2 CONGRESSO  
GERAL DE  
ENERGIA NUCLEAR

24 A 29 DE ABRIL DE 1988

ANAIS - PROCEEDINGS

CONTROLE RADIOQUÍMICO E BIOLÓGICO DA METAIODOBENZILGUANIDINA  
(MIBG) MARCADA COM  $^{131}\text{I}$ .

Marycel Figols de Barboza, Emiko Muramoto, Maria Tereza Colturato, Ródza da Silva Valente Gonçalves, Nilda Sosa de Pereira, Maria Aparecida T. M. de Almeida e Constância Pagano Gonçalves da Silva.

Departamento de Processamento  
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR  
São Paulo - SP

Sumário:

Neste trabalho apresentam-se a padronização do controle radioquímico da MIBG- $^{131}\text{I}$ , por meio da eletroforese em tampão acetato pH 4,5 300V, durante 40 minutos e da distribuição biológica em rato Wistar por um tempo não superior a 60 minutos, após administração do traçador.

Abstract:

This study shows the standardization of the radiochemical control of MIBG- $^{131}\text{I}$  in electrophoretic system and also the biological control in Wistar rat for a period of time, not longer than 60 minutes after the tracer administration.

## INTRODUÇÃO:

O cortex adrenal e as neoplasias foram estudados durante quase uma década com o uso do colesterol marcado com  $^{131}\text{I}$ (1,2). Entretanto, para a medula adrenal não foi desenvolvido um radiofármaco adequado para detectar neoplasias tais como os feocromocitomas e neuroblastomas.

A função principal da medula adrenal é a síntese e armazenagem de catecolaminas, o que levou os investigadores, primeiramente, a usarem a dopamina e seus análogos(3) para avaliação dessa medula. Foi observada a similaridade funcional entre as células cromafínicas da medula adrenal e o neurônio adrenérgico(4). Outros autores levantaram hipótese de que compostos que tem afinidade pelo nervo adrenérgico poderiam localizar-se na medula adrenal e assim conseguiram as primeiras imagens dela com um agente bloqueador adrenérgico, o bretilium, marcado com  $^{131}\text{I}$ (5).

No começo do ano 60, apareceram dois agentes bloqueadores, o bretilium e a guanetidina, esta última de difícil marcação com radioisótopos gama emissores. Combinando a porção benzênica do primeiro produto e o grupo guanidina do segundo, pesquisadores obtiveram uma variedade de substitutos aralquilguanidinas, fáceis de marcar com radioiodo e com grande afinidade pela medula adrenal e o miocárdio.

Assim surgiram a orto, para e metaiodobenzilguanidina. A posição do iodo na molécula parece ser crítica, pois mudando a posição "orto" para a posição "para", a captação pela medula adrenal decresce(5). Estas observações diferem dos trabalhos de Korn e Col.(6).

A metaiodobenzilguanidina tem um mecanismo de captação e acúmulo igual ou idêntico a norepinefrina em nervos adrenérgicos periféricos(7). Wieland e Col.(1980) relatam, em estudos realizados em cachorros, que a MIBG tem uma maior afinidade adrenomedular que a paraiodobenzilguanidina e que esta seletividade é devida à estabilidade "in vivo" ou seja resistência da MIBG a uma deiodinação(7).

Estudos da citada droga em uma série de animais foram publicados estabelecendo também sua afinidade pelas glândulas salivares e miocárdio, órgãos que possuem inervação adrenérgica(8).

O objetivo deste trabalho é realizar o controle de qualidade radioquímico e de distribuição biológica em ratos normais da MIBG- $^{131}\text{I}$  produzida na Divisão de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP, e determinar os parâmetros adequados para um controle de qualidade rotineiro.

## MATERIAL E MÉTODO:

MIBG- $^{131}\text{I}$ : Sintetizada e marcada de acordo com o trabalho de Almeida e Col.(9), com uma atividade específica de 1 a 4 mCi/mg.

Controle Radioquímico: O sistema utilizado foi eletroforese em papel Watman nº 1, tampão acetato pH 4,5, 300V durante 40 minutos. As amostras foram analisadas 1, 3, 5, 7, 15 e 30 dias após a marcação. O material foi conservado a 4°C e à temperatura ambiente.

### Controle Biológico:

Animais: os animais normais, com peso médio de 300g, utilizados no en-

saio foram ratos adultos, machos da raça Wistar, mantidos no Biotério do IPEN-CNEN/SP.

Pré-tratamento: os animais receberam por via oral 2 a 4mg de iodeto de potássio, 15min. antes da administração do traçador a fim de bloquear a glândula tireóide. Os animais foram anestesiados com uma solução de uretana (100mg/100g de peso).

Ensaio biológico: Os animais foram injetados intravenosamente com uma dose individual de 40 a 60  $\mu$ Ci (0,1 - 0,2ml) de MIBG-<sup>131</sup>I e sacrificados 1, 4, 24 e 48 horas após administração do traçador. Os órgãos (suprarenal, tireóide, rim, bexiga, baço, próstata, vesícula seminal, estômago, esterno, testículo, coração, pulmão, osso, fígado, coluna vertebral, intestino, sangue e músculo) foram retirados, lavados, pesados e a radioatividade determinada em um contador gama, automático, tipo poço, da Nuclear Chicago. Os resultados foram expressos em % de dose/g de tecido.

Outro grupo de animais recebeu uma dose de 80 $\mu$ Ci de MIBG-<sup>131</sup>I por via intravenosa. Realizaram-se cintilografias em um cintilador linear da Nuclear Chicago (PHO-Dot) 1, 4, 24 e 48 horas após a administração do traçador.

#### RESULTADOS:

Na Tabela I estão relacionados os resultados do controle radioquímico da MIBG-<sup>131</sup>I, mantida a 4°C e à temperatura ambiente e nos diferentes tempos após a preparação (1, 3, 5, 7, 15 e 30 dias). Observa-se uma pureza radioquímica de 99,1 e 89,2% no primeiro e quinto dia, respectivamente, nas amostras conservadas a 4°C. No entanto, as amostras conservadas à temperatura ambiente apresentam um rendimento elevado somente até o segundo dia, decrescendo nos tempos sucessivos.

A Tabela II apresenta os resultados da distribuição biológica da MIBG-<sup>131</sup>I em ratos com glândula tireóide bloqueada, (cada ponto é média de 6 animais). Os animais foram sacrificados 1, 4, 24 e 48 horas após administração da dose traçadora. Observa-se uma captação de 7,15% dose/g pela glândula suprarenal após 1 hora, decrescendo a 1,04% dose/g às 48 horas. A captação pela glândula tireóide foi de 2,41 à 1,98% dose/g às 24 horas, aumentando a 3,35% dose/g às 48 horas (provavelmente por não estar bloqueada neste período de tempo). Observa-se também captação elevada pelo coração, rim, pulmão e coluna vertebral na primeira hora. Todos estes órgãos apresentam uma captação decrescente da 1<sup>a</sup> até às 48 horas.

A Tabela III mostra os resultados em % dose/g da distribuição biológica em outro grupo de animais, que receberam o mesmo tratamento do grupo relacionado na Tabela I. Deste lote de animais foram retiradas as glândulas salivares, que apresentam uma captação de 2,23% transcorrida 1 hora da administração do traçador. Uma captação de 4,17% dose/g pelo coração e 6,77% dose/g pela suprarenal, na primeira hora, também verificada.

A fim de avaliar a captação da MIBG-<sup>131</sup>I em um tempo inferior à 60 min., foi realizado o mesmo ensaio biológico descrito anteriormente mas, sacrificando os animais 15, 20, 60 e 120 min. após administração da dose. A Tabela IV mostra os resultados, expressos em % dose/g, da distribuição biológica da MIBG-<sup>131</sup>I nesse lote de animais. Observa-se uma captação de 8,47% dose/g na

suprarenal aos 30 min., 3,05% no coração aos 15min. e 2,23 na glândula salivar aos 15 min. A bexiga atinge 49,29% de captação aos 120 min.

As figuras I e II ilustram a curva de distribuição biológica da MIBG-<sup>131</sup>I em ratos com glândula tireóide bloqueada e não bloqueada, em função do tempo após administração do traçador (1, 4, 24 e 48 horas) e em contagem/g de tecido.

Nas figuras III, V e VI apresentam-se as cintilografias em ratos, de 1, 4 e 48 horas após administração do traçador. A glândula suprarenal, por ser de tamanho pequeno, aproximadamente 0,034g, não foi possível visualizar. Aparece bem nítida a eliminação do radiofármaco pela bexiga.

#### CONCLUSÃO:

O sistema utilizado para avaliar a pureza radioquímica da MIBG-<sup>131</sup>I, mostrou-se eficiente e reprodutível. As amostras devem ser conservadas a 4°C para manter o radiofármaco estável, podendo ser utilizado até 3 dias após sua preparação.

No controle rotineiro de distribuição biológica, poderíamos considerar, somente, a glândula suprarenal, tireóide, rim e coração como parâmetros a serem analisados em um tempo não superior a 60 minutos, após administração do traçador (figura IV).

TABELA I  
CONTROLE RADIOQUÍMICO DA MIBG-<sup>131</sup>I

temp. (dias)	temperatura (%) <sup>*</sup>	4°C		temperatura ambiente	
		MIBG- <sup>131</sup> I	I <sup>-</sup> + IO <sub>3</sub>	MIBG- <sup>131</sup> I	I + IO <sub>3</sub>
1	99,1	99,1	0,9	98,3	1,7
3	93,3	93,3	6,7	89,1	10,9
5	89,2	89,2	10,8	85,3	14,7
7	85,9	85,9	14,1	78,6	21,4
15	81,0	81,0	19,0	73,3	26,7
30	58,2	58,2	31,8	40,7	59,3

\* Média de 8 determinações.

TABELA II  
 DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DE MIBG-<sup>131</sup>I (% dose/grama)\*

Órgãos	Tempo (hora)	1	4	24	48
1. Baço		0,31	0,89	0,23	0,06
2. Bexiga		0,16	8,46	0,51	0,14
3. Coluna Vertebral		3,55	0,21	0,05	0,02
4. Coração		4,78	0,37	0,18	0,05
5. Esterno		1,75	0,23	0,05	0,02
6. Estômago		1,96	0,68	0,18	0,04
7. Fígado		0,36	0,30	0,04	0,02
8. Intestino		0,32	0,53	0,05	0,01
9. Músculo		0,42	0,24	0,13	0,02
10. Osso		0,29	0,25	0,05	0,02
11. Próstata		0,72	0,57	0,25	0,07
12. Pulmão		2,07	0,89	0,11	0,03
13. Rim		3,50	2,53	0,12	0,03
14. Sangue		0,54	0,34	0,04	0,02
15. Suprarenal		7,15	1,71	1,52	1,04
16. Testículo		0,41	0,13	0,04	0,01
17. Tireóide		2,41	1,73	1,98	3,35
18. Vesícula Seminal		0,36	0,33	0,18	0,08

\* Média de 6 animais.

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>131</sup>I (% dose/grama)\*

orgãos	tempo (hora)	1	4	24	48
1. Baço		1,03	1,05	0,22	0,08
2. Bexiga		0,23	19,23	0,44	0,14
3. Coluna vertebral		1,98	0,27	0,05	0,02
4. Coração		4,17	0,51	0,16	0,16
5. Esterno		1,08	0,30	0,05	0,03
6. Estômago		1,50	0,82	0,19	0,08
7. Fígado		0,47	0,32	0,04	0,02
8. Glândula salivar		2,23	0,97	0,13	0,11
9. Intestino		0,39	0,64	0,05	0,02
10. Músculo		0,28	0,20	0,06	0,05
11. Osso		0,31	0,24	0,05	0,03
12. Próstata		0,77	0,57	0,19	0,10
13. Pulmão		3,20	1,12	0,10	0,05
14. Rim		4,51	1,80	0,10	0,04
15. Sangue		0,50	0,42	0,05	0,02
16. Suprarenal		6,77	2,75	1,76	1,84
17. Testículo		0,26	0,13	0,05	0,02
18. Tireóide		2,91	2,17	2,53	2,71
19. Vesícula seminal		0,37	0,50	0,18	0,08

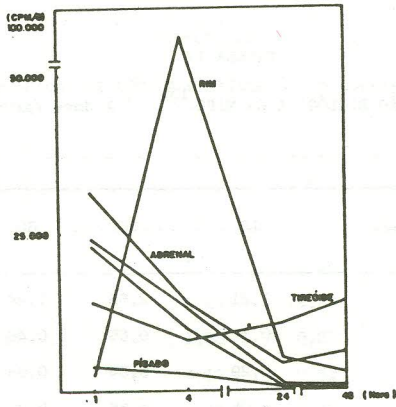
\* Média de 6 animais.

TABELA IV  
 DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>131</sup>I ( % dose /grama)\*

orgãos	tempo (min)	15	30	60	120
1. Baço		1,21	2,55	1,24	0,90
2. Bexiga		0,12	0,65	0,48	49,29
3. Coluna vertebral		0,29	0,34	0,64	0,32
4. Coração		3,05	4,68	5,20	3,32
5. Esterno		0,38	0,65	0,68	0,40
6. Estômago		0,53	0,81	0,91	0,78
7. Fígado		2,03	0,99	0,87	0,56
8. Glândula salivar		2,23	0,32	0,97	0,60
9. Intestino		0,63	1,68	1,30	0,99
10. Rim		3,97	6,84	6,50	2,17
11. Próstata		0,49	0,80	0,76	0,79
12. Pulmão		5,04	5,20	4,02	2,69
13. Sangue		0,32	1,20	0,45	0,24
14: Suprarenal		3,91	8,47	5,13	1,22
15. Testículo		0,21	0,07	0,10	0,06
16. Tireóide		1,49	1,70	1,46	2,55
17. Vesícula seminal		0,23	0,56	0,38	0,34

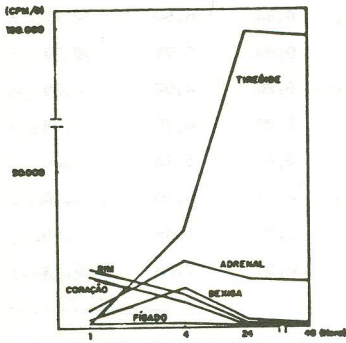
\* Media de 6 animais.

FIGURA I



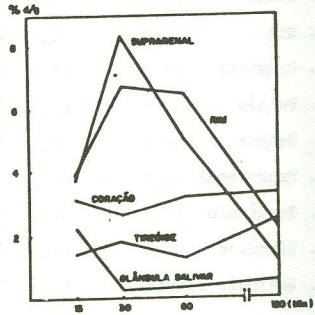
CURVA DE DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>125</sup>I EM RATOS COM A GLÂNDULA TIREÓIDE BLOQUEADA.

FIGURA II



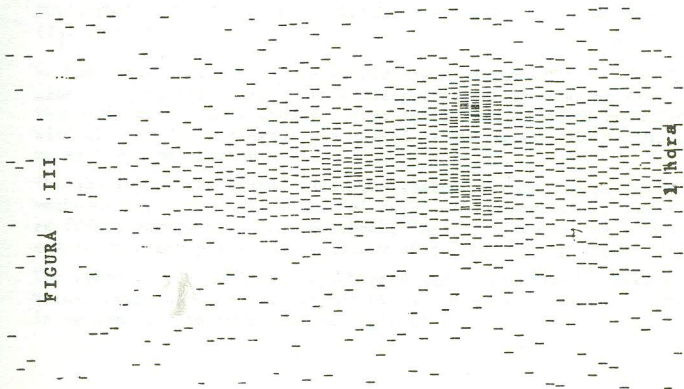
CURVA DE DISTRIBUIÇÃO DA MIBG-<sup>125</sup>I EM RATOS COM A GLÂNDULA TIREÓIDE NÃO BLOQUEADA.

FIGURA IV



DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>125</sup>I EM RATO WISTAR EXPRESSA EM % 4/3 DE TECIDO.

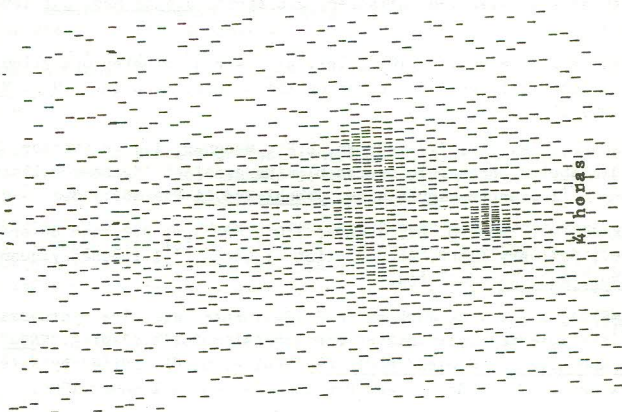
FIGURA III



1.48 pulgadas

FIGURA V

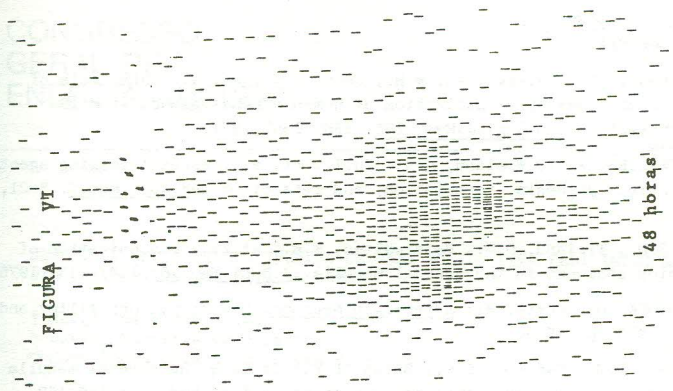
V



1.48 pulgadas

FIGURA VI

VI



1.48 pulgadas

BIBLIOGRAFIA:

1. LIEBERMAN, L.M., Beierwaltes, W.H., Conn, J.W., et. al.: Diagnosis of adrenal diseases by visualization of human adrenal glands with 19-iodocholesterol. N.Engl.J.Med. 285: 1387-1393, 1971.
2. BEIERWALTES, W.H., Wieland, D.M., Yu.T., et. al.: Adrenal imaging agents rationale, synthesis, formulation, and metabolism. Sem.Nucl.Med. 7; 5-21, 1978.
3. ICE, R.D., Wieland, D.M., Beierwaltes, W.H., et.al.: Concentration of dopamine analogs in the adrenal medulla. J.Nucl.Med. 16: 1147-1151, 1975.
4. BURNSTOCK, G., Costa, M.: Adrenergic Neurons. New York, John Willey and Sons, 1975, pp 35-36.
5. WIELAND, D.M., Swanson, D.P., Brown, L.E.; Imaging the adrenal medulla with an I-131-labeled antiadrenergic agent. J.Nucl.Med. 20; 155-158, 1979.
6. KORN, N., Buswink, A., Yu, T., et. al.: A radiolabeled bretylium analog as a potential agent for scanning the adrenal medulla. J.Nucl.Med. 18: 87-89, 1977.
7. WIELAND, D.M., Wu, J.J., Brown, L.E., Mangner, T.J. e Swanson, D.P.: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adreno-medullary imaging with <sup>131</sup>I-iodobenzylguanidine. J.Nucl.Med. 21: 349-353, 1980.
8. NAKAJO, M., Shapiro, B., Sisson, J.C., Swanson, D.P. and Beierwaltes, W.H.; Salivary gland. Accumulation of meta-<sup>131</sup>I iodobenzylguanidine. J.Nucl.Med. 25: 2-6, 1984.
9. ALMEIDA, M.A.T., de Barboza, M.F., Colturato, M.T. The synthesis of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine for adrenal medulla imaging. "New Perspectives in Nuclear Medicine". Vol.2, pp 81. Edited by Peter H. Cox and E. Touya-Gordon and Breach Sciences Publishers, 1986.