

EMIKO MURAMOTO, MARYCEL ROSA F.F. DE BARBOZA, RÓDZA DA SILVA VALENTE GONÇALVES, MARIA TEREZA COLTURATO, NILDA PETRONA SOUSA DE PEREIRA, CONSTÂNCIA PAGANO GONÇALVES DA SILVA E SETSUKO SATO ACHANDO

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES-CNEN/SP

RESUMO

Estudou-se o comportamento biológico da IMP-<sup>131</sup>I injetando-se o radiofármaco, por via endovenosa, em ratos. A captação no cérebro e pulmão foi rápida, aos 5 min, e manteve-se constante de 15 até 240 min. No fígado a captação foi mais lenta que nos demais órgãos, atingindo o pico máximo aos 60 min. Na medula espinhal observou-se uma captação maior entre 15 a 60 min, e um declínio aos 240 min, e 24 horas. No estudo da correlação com a medula espinhal verificou-se apenas uma captação maior no pulmão aos 5 min, com um rápido decréscimo após 15 min. A estabilidade do radiofármaco no 12º dia foi de 94,12% a 4°C e, a temperatura ambiente a IMP-<sup>131</sup>I pode ser usada até o 7º dia quando a porcentagem de pureza radioquímica é de 93,07%.

INTRODUÇÃO

Winchel e col. (1960) descreveram, recentemente, o uso das 10-difenilalquilaminas no estudo da função cerebral<sup>(1)</sup> e demonstraram a superioridade da N-isopropil-p-l-anfetamina (IMP) baseados na elevada captação pelo cérebro.

A IMP-<sup>123</sup>I foi escolhida no estudo da perfusão cerebral, pela sua propriedade lipofílica, que possibilita atravessar o parênquima cerebral após uma injeção endovenosa. O "washout" é lento, permitindo assim um tempo adequado para obter imagens estáticas<sup>(2,3)</sup>.

Hoshi e col.<sup>(5)</sup> demonstraram a biodistribuição da IMP-<sup>123</sup>I em camundongos, por meio da autoradiografia, em cortes de secção sagital e coronária em diferentes tempos. A captação pela medula espinhal parece ter o mesmo mecanismo que o cérebro, tanto em relação à estrutura celular como à barreira hematoencefálica.

Baseados neste trabalho nos propusemos estudar alguns órgãos como cérebro, fígado, pulmão, coração e correlacioná-los com os dados obtidos na captação da medula espinhal.

Quanto a estabilidade do radiofármaco marcado com <sup>131</sup>I, ela foi determinada até o 12º dias após a marcação.

MATERIAL E MÉTODO

A IMP foi marcada com Na-<sup>131</sup>I, de acordo com o método descrito por Barboza e col.<sup>(4)</sup> e uma dose de 2960 KBq foi injetada por via endovenosa em ratos adultos (Wistar) com peso médio de 250g. Após períodos de tempos pré-determinados (5, 15, 30, 60, 240 min. e 24 horas), os animais foram sacrificados por decapitação e retirados o cérebro, medula espinhal, fígado, pulmão e coração. Estes órgãos foram lavados e a radioatividade determinada num contador gama, tipo poço, da Nuclear Chicago. Os resultados foram expressos em % dose/órgão.

A estabilidade do produto foi determinada no 1º, 5º, 7º e 12º dias após a preparação da IMP-<sup>131</sup>I, sendo o produto mantido à temperatura ambiente e a 4°C. O método utilizado foi da cromatografia ascendente com papel Whatman nº 1 (2x25 cm) e como fase móvel uma mistura de solventes clorofórmio:metanol:ácido acético glacial (85:15:1).

RESULTADOS

A Tabela I, ilustra a distribuição biológica da IMP-<sup>131</sup>I em ratos (nº 6) nos diferentes tempos após a administração da dose. Os níveis máximos da captação na medula espinhal, fígado e pulmão foram de 1,69, 1,59 e 5,87 % dose/órgão, respectivamente.

TABELA 1

Distribuição biológica da IMP-<sup>131</sup>I em ratos (N=6) expressos em % dose/órgão.

ÓRGÃO TEMPO (min.)	CÉREBRO	MEDULA ESPINHAL	FÍGADO	PULMÃO	CORAÇÃO
5	0,81±0,13	1,44±0,13	0,94±0,14	5,87±1,11	0,99±0,21
15	1,06±0,22	1,56±0,16	1,23±0,49	3,92±0,94	0,72±0,25
30	1,08±0,20	1,69±0,12	1,57±0,29	3,38±1,00	0,45±0,12
60	1,05±0,14	1,65±0,10	1,59±0,32	3,11±0,29	0,34±0,08
240	0,92±0,15	1,29±0,16	1,55±0,61	3,10±0,60	0,27±0,11
1440	0,33±0,06	0,55±0,05	0,38±0,04	1,24±0,33	0,13±0,04

A tabela 2 mostra a correlação entre captação de IMP-<sup>131</sup>I pela medula espinhal com os demais órgãos em estudos. Observa-se que apenas no pulmão a captação foi superior a da medula espinhal, sendo esta diferença mais acentuada aos 5 min., com rápido decaimento aos 15 minutos e mantendo-se praticamente constante até às 24 horas.

TABELA 2

Correlação entre captação da IMP-<sup>131</sup>I da medula espinhal com os órgãos em estudos.

ÓRGÃO TEMPO (min.)	5	15	30	60	240	1440
CÉREBRO	0,56	0,68	0,64	0,63	0,71	0,60
FÍGADO	0,65	0,78	0,93	0,96	1,20	0,69
CORAÇÃO	0,68	0,46	0,26	0,20	0,21	0,22
PULMÃO	4,07	2,51	2,00	2,00	2,40	2,25

A Tabela 3 mostra a estabilidade do produto em temperatura ambiente e à 4°C. Observa-se uma pureza química de 94,12% a 4°C no 12º dia e sendo menos acentuada à temperatura ambiente.

TABELA III  
Estabilidade IMP-<sup>131</sup>I

Dia	Temperatura	
	Ambiente	4°C
1º	98,77n	98,71
5º	94,57	96,51
7º	93,07	95,49
12º	88,18	94,12

A figura 1 mostra as curvas de captação da IMP-<sup>131</sup>I nos diferentes órgãos (cérebro, coração, medula espinhal, fígado e pulmão), observando-se uma constante retenção no cérebro entre 15 e 60 minutos, após administração do traçador (1,06-1,05%). Na medula espinhal verifica-se uma captação aos 5 minutos (1.44%) permanecendo constante até 240 minutos (1.29%).

Comparando-se os dados da captação no pulmão com os demais órgãos, nota-se o acúmulo significativo aos 5 minutos que se estende até as 24 horas.

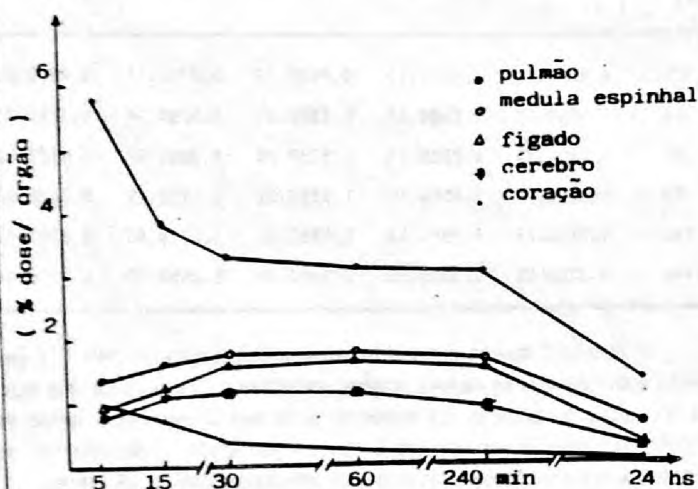


Fig. 1 - Curva de captação da IMP-<sup>131</sup>I em ratos Wistar nos diferentes órgãos após administração da dose traçadora.

#### DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A anfetamina devido a sua lipossolubilidade é rapidamente captada pelo cérebro, mantendo-se constante dos 15 aos 60 minutos, dados que estão de acordo com outros autores (5,6) que também explicam o mecanismo como sendo:

1. liberação de IMP pelo pulmão nos primeiros minutos após a injeção da dose.
2. ligação receptora de IMP.
3. distribuição em outros órgãos.

No fígado a captação é mais lenta que nos demais órgãos atingindo a atividade máxima aos 60 min. após a dose administrada. Holman e col. (3) atribuem este fenômeno ao acúmulo de metabolitos da IMP e da prória IMP.

Nota-se que existe um certo paralelismo na captação da IMP-<sup>131</sup>I pelo cérebro e medula espinhal, cuja afinidade parece ser maior neste último, porém a sua aplicação é limitada.

No estudo da correlação com os demais órgãos observou-se que a captação pulmonar esteve mais elevada aos 5 minutos e manteve-se constante com um diferencial menor nesta relação até às 24 horas. Esta seletividade da IMP-<sup>131</sup>I pelo pulmão e medula espinhal poderia ser explicada, não apenas pela sua lipofilicidade, mas também pela

sua ligação receptora com as células, como foi descrito por Holman e col. (7) nos estudos feitos com a membrana celular do pulmão.

O radiofármaco pode ser usado até o 12º dia após a marcação.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Winchel, H. S., Waldwin, R. M., Lin, T. H. "Development of <sup>123</sup>I labeled amines for brain studies: Localization of <sup>123</sup>I iodo-phenylalkyl amines in rat brain". *J. Nucl. Med.* 21: 940-6, 1980.
- [2] Hill, T.C., Holman, B.L., Lovelt, R. et al. "Initial experience with spect (single-photon computerized tomography) of the brain using N-isopropyl-<sup>123</sup>I-p-amphetamine". *Concise communication. J. Nucl. Med.* 23: 191-5, 1982.
- [3] Holman, B. L., Hill, T.C., Magistretti, P. L. "Brain images with emission computed tomography and radiolabeled amines". *Invest Radiol.* 17: 206-15, 1982.
- [4] Barboza, M. F., Gonçalves, R. S. V., Muramoto, E., Achando, S.S., Martinez, D. F., Colturato, M. T., Silva, C. P. G., Knust, J. "Marcação e biodistribuição de N-isopropil-p-I-anfetamina (IMP-<sup>131</sup>I) em ratos. Publicação IPEN: nº 208, setembro, 1988.
- [5] Hoshi, H., Jinnouchi, S., Watanabae, K., Ueda, T., Kinoshita, K., Yamaguchi, T., Takara, Y. "Biodistribution of N-isopropyl-p-iodo-amphetamine in mice". *Nucl.Med.Biol.* 15 (2), 127-31, 1988.
- [6] Knust, E. J., Machula, H. J. Baldwin, R. M. Chen, T. Feinendegen, L. E. "Synthesis of N-isopropyl-p-iodoamphetamine and animal experiments with N-isopropyl-p-<sup>123</sup>I-iodoamphetamine (IMP) and <sup>18</sup>F-3-deoxi-3-fluro-glucose (3-FDG) as tracers in brain and heart diagnostic studies. *Nuclearmedizin*, 23: 31-4, 1984.
- [7] Holman, F. L., Zimmerman, R. E., Schapiro, J. R., Kaplan, M. L., Jones, A. G., Hill, T. C. J. "Biodistribution and dosimetry of N-isopropyl-p-(<sup>123</sup>I) iodoamphetamine in the primate. *J. Nucl. Med.* 24: 922-31, 1983.

#### SUMMARY

Biodistribution studies were performed in rats after intravenously injection. The uptake in the brain and lung was rapid at 5 min. and it remained almost constant from 15 to 240 min. The uptake in the spinal cord was higher between 15 and 60 min. with a decrease at 240 min. and 24 hours.