

## RADIOFÁRMACOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO

Antero Silva Ribeiro de Andrade

As doenças infecciosas são uma das principais causas de enfermidades em humanos com taxas de mortalidade que ultrapassam as das doenças cardiovasculares e tumorais, tanto em países industrializados quanto em desenvolvimento.

A dificuldade encontrada no diagnóstico precoce de focos infecciosos, sejam eles causados por fungos ou bactérias, vem indicando a necessidade de se pesquisar novas técnicas para este fim. A maioria dos tratamentos já está bem estabelecida, mas o sucesso dos mesmos se deve muito ao início precoce, especialmente em pacientes imunossuprimidos. O diagnóstico destes focos geralmente é difícil devido à ausência de sintomas e sinais específicos.

A pronta identificação de focos de infecção bacteriana ou fúngica é fundamental, uma vez que esses focos requerem tratamentos prolongados, em alguns casos drenagem ou até mesmo, quando for o caso, a remoção de enxertos ou próteses.

As técnicas de Medicina Nuclear surgem como uma alternativa interessante neste contexto, uma vez que permitem a detecção precoce, não invasiva e *in vivo* de diferentes mudanças fisiopatológicas. Sendo assim, o tratamento pode ser iniciado antes mesmo que mudanças morfológicas possam se apresentar, o que aumenta de forma significativa a eficácia do tratamento. A detecção de focos de infecções pela cintilografia apresenta ainda a vantagem de uma imagem de corpo inteiro.

Indicações para o uso de imagens de Medicina Nuclear em infecções incluem febre de origem desconhecida, suspeita de abscesso oculto, infecção pós-operatória, suspeita de infecção de próteses vasculares ou ósseas, osteomielite e suspeita de infecção em pacientes imunocomprometidos.

A diferenciação de inflamação e infecção é de grande relevância para o direcionamento clínico a ser adotado, assim como a identificação da classe do patógeno envolvido nos casos de infecção. É um desafio em termos diagnósticos distinguir infecção de inflamação asséptica. A inflamação se caracteriza por uma resposta do organismo a um patógeno ou lesão no tecido, enquanto a infecção necessariamente é causada por um patógeno. A infecção, na maioria das vezes, é acompanhada de uma inflamação, o que pode durar de horas a dias e a inflamação, quando crônica, pode durar de semanas a anos podendo causar complicações tardias.

Durante a última década muito esforço foi empregado no desenvolvimento de novos radiofármacos para o diagnóstico de infecção, com uma mudança gradual da utilização de grandes proteínas com mecanismos de captação inespecíficos para moléculas que disponibilizam maior especificidade, ligando-se diretamente às células dos patógenos. Nesta apresentação discutiremos os radiofármacos comercialmente disponíveis para o diagnóstico de infecção e os radiotraçadores em estudo mais promissores para esta finalidade.

## **Radiofármacos comercialmente disponíveis para o diagnóstico de infecção**

A maioria dos radiofármacos utilizados na clínica para detecção de infecção são baseados na identificação de leucócitos devido a presença destes em processos inflamatórios e infecciosos. Poucos radiotraçadores são aprovados para uso comercial.

### *Leucócitos radiomarcados*

Durante uma inflamação ocorre um influxo de leucócitos para a região afetada que tendem a permanecer no local quando a inflamação é devida a uma infecção. Atualmente, os leucócitos marcados são considerados o padrão ouro para o diagnóstico de infecção pela cintilografia. Os leucócitos podem ser marcado com  $^{111}\text{In}$  utilizando-se exima como ligante, ou com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  com a hexametilpropileno amino oxima (HMPAO) como ligante, gerando um composto lipofílico. A marcação com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tem sido a preferida para a maioria das indicações devido ao menor tempo de realização do exame e a menor dose de radiação para o paciente. A marcação de leucócitos com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -estanho coloidal também tem sido empregada, pois não requer a separação dos leucócitos do sangue total uma vez que este composto pode seletivamente se ligar aos leucócitos.

O diagnóstico é usualmente realizado comparando-se imagens de 3 a 4 horas com imagens tardias de 20 a 24 horas. As imagens são classificadas como negativas quando não ocorre captação ou ocorre redução significativa da captação em imagens tardias; como positivas quando ocorre captação nas imagens recentes e tardias, com o aumento da captação com o tempo; como duvidosa se a captação tardia for semelhante a recente ou levemente decrescente.

No caso de infecções musculo esqueléticas é útil utilizar um exame complementar de imagem de medula óssea que pode ser realizado com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colóide ou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocolóide. O exame diferencial é realizado comparando-se visualmente a captação dos leucócitos marcados com a captação devida ao agente marcador de medula óssea. Quando ocorre a captação referente aos leucócitos marcados sem a captação correspondente do agente de medula óssea, está captação é devida a infecção.

O método de marcação de leucócitos entretanto tem desvantagens como ser muito trabalhoso, envolvendo a manipulação de sangue potencialmente contaminado.

### *Anticorpos e fragmentos de anticorpos antigranulócito radiomarcados*

Esforço considerável tem sido devotado para marcação de leucócitos *in vivo* utilizando anticorpos ou fragmentos de anticorpos radiomarcados. O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -besilexomab (150 kDa) é um anticorpo monoclonal marcado com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  endereçando ao antígeno NCA-95 dos granulócitos. Após inoculação 10% do composto se liga aos neutrófilos enquanto 20% permanecem livres na circulação e se localizam em áreas de infecção por mecanismos não específicos. O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sulesimab é constituído do fragmento Fab (50 kDa) de imunoglobulina IgG1 marcado com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  através dos grupos tiol. Este radiotraçador apresenta maior afinidade para granulócitos ativados.

### *Fludesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ ) ( $^{18}\text{F}$ -FDG)*

A Fludesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ ) ( $^{18}\text{F}$ -FDG), constituída de uma molécula de glicose marcada com  $^{18}\text{F}$ , também é utilizada no imageamento de infecção e inflamação devido a elevada captação de glicose por macrófagos e granulócitos ativados. Entretanto esta técnica não consegue distinguir entre infecção e inflamação asséptica.

#### *Citrato de $^{67/68}\text{Gálio}$*

O citrato de  $^{67}\text{gálio}$  tem sido utilizado para o diagnóstico de infecção por mais de 3 décadas. Atualmente o  $^{68}\text{Ga}$  tem sido utilizado como um radiotraçador para PET. O mecanismo de captação deste radiofármaco ainda não está claro. Existem vários fatores que podem afetar a acumulação do composto nos sítios de infecção que incluem: ligação direta a leucócitos, complexação com siderofóros produzidos pela bactérias ou ligação a transferrina e a lactoferrina. O radiofármaco se acumula tanto em locais de infecção quanto de inflamação devido ao aumento da permeabilidade vascular e da vasodilatação, possuindo baixa especificidade.

### **Radiotraçadores em estudo para o imageamento de infecção**

Compostos apresentando afinidade para patógenos específicos podem ser utilizados para o imageamento de infecção *in vivo* após marcação com radioisótopos adequados. Destacamos aqui alguns compostos em estudo que apresentam maior potencial para o diagnóstico de infecção por cintilografia.

#### *Peptídeos antimicrobianos*

Peptídeos antimicrobianos são interessantes para o desenvolvimento de radiotraçadores para o imageamento de infecção devido ao seu papel na imunidade inata, possuindo a habilidade de se ligar seletivamente a bactérias e fungos patogênicos. Muitos estudos clínicos bem sucedidos já foram reportados utilizando-se o peptídeo antimicrobiano ubiquidina radiomarcado no diagnóstico de infecção bacteriana.

#### *Antibióticos*

Antibióticos também são candidatos promissores para o diagnóstico de infecção por cintilografia devido a sua especificidade para bactérias. A  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacina foi o primeiro e o mais amplamente estudado antibiótico radiomarcado.

#### *Aptâmeros*

Outra classe de moléculas promissora são os aptâmeros. Aptâmeros são oligonucleotídeos que apresentam alta afinidade e especificidade por alvos moleculares específicos. Podem ser marcados com diferentes tipos de radioisótopos como  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{18}\text{F}$  e  $^{68}\text{Ga}$  e estão surgindo como ferramentas promissoras no desenvolvimento de novos radiofármacos. Alguns estudos pré-clínicos indicaram que aptâmeros radiomarcados específicos para bactérias são capazes de identificar um foco de infecção bacteriana e de diferencia-lo de infecção fúngica ou inflamação asséptica.