

MARCAÇÃO DO LIPIODOL COM ^{131}I E SUA APLICAÇÃO CLÍNICA

Maria Tereza Colturato, Marycel Figols de Barbosa, Emiko Muramoto, Nilda Petrona Sosa de Pereira, Carlos A. Buchipiguel* e Contância Pagano Gonçalves da Silva

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - CNEN
Caixa Postal 11049
05422-970, São Paulo / Brasil

* Centro de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP
Caixa Postal 22022
05403-010, São Paulo / Brasil

RESUMO

O lipiodol- ^{131}I é utilizado como agente de contraste em linfografiografia e também como agente imunossupressor na irradiação endolinfática em pacientes que necessitam de transplante renal. A marcação do lipiodol com I-131 ocorre por troca isotópica e a separação entre o iodo marcado e o ^{131}I (livre) é realizada por extração por solvente. Os testes de controles de qualidade (radioquímico, biológico, microbiológico e pirogênico) determinaram sua pureza para uso clínico. O rendimento de marcação variou entre 70-85%. Doses de 925 MBq foram injetadas no dorso dos pés de um paciente permitindo a visualização de toda a região linfática.

INTRODUÇÃO

O etiodol e lipiodol são etil ésteres iodados de ácidos graxos de semente de papoula, têm sido utilizados como agentes de contraste em linfografiografia, fistulografiografia e sialografia [1,2].

Desde a década de 80 ambos têm sido utilizados na detecção de hepatoma e também em terapia quando misturados com agentes quimioterápicos ou quando marcados com ^{131}I [2].

Recentemente, observou-se que lipiodol- ^{131}I quando injetado diretamente na artéria hepática apresenta intensa captação tumoral quando comparada com os tecidos normais, o que levou a sua utilização como agente quimioterápico no tratamento de carcinoma hepatocelular. Entretanto, durante os estudos foi observada uma alta captação pulmonar que representa um risco em potencial [3].

A utilização do lipiodol- ^{131}I como agente terapêutico ganhou novo impulso na área de transplantes renais, com a administração do radiofármaco na cavidade inter-digital dos pés para concentração na rede linfática.

Pacientes com insuficiência renal crônica quando submetidos à irradiação endolinfática com lipiodol- ^{131}I antes do transplante renal, demonstraram uma nítida queda tanto dos linfócitos tipo B como tipo T, queda esta que perdura por um período aproximado de 30 dias,

diminuindo os riscos de rejeição encontrados em transplantes renais [4].

O objetivo deste trabalho é marcar o lipiodol com I-131 e determinar sua pureza radioquímica bem como a estabilidade da marcação *in vitro* e *in vivo* (modelo animal), visando ao seu emprego no tratamento de pacientes que serão submetidos a transplantes renais.

MATERIAS E MÉTODOS

Utilizou-se lipiodol ultra-fluído (GUERBET), contendo 0,48g de iodo/ml. O I-131 utilizado (NORDION) encontra-se na forma de iodeto de sódio livre de carregador e redutor.

O método de marcação utilizado ocorre por substituição do iodo da molécula do lipiodol, pelo iodo radioativo. À solução de lipiodol dissolvida em acetona p.a., adicionou-se Na^{131}I . O tubo de reação foi colocado a aproximadamente 5 cm. de uma lâmpada de 150 Watts e deixado em reação por 60 minutos. O lipiodol- ^{131}I foi extraído por éter etílico p.a. A recuperação do óleo se faz por evaporação deste solvente, sendo depois esterilizado.

A pureza radioquímica foi avaliada por cromatografia ascendente em camada delgada e papel Whatman 3MM (10X2 cm) utilizando como solvente éter de petróleo:éter etílico (2:1) e como revelador para iodo

(acetato de chumbo 10%) e gordura (vapor de iodo metálico) [5].

A estabilidade *in vitro* foi estudada até o 21º dia após a marcação, pelo sistema cromatográfico ascendente em papel Whatman 3MM. A estabilidade *in vivo* foi observada injetando-se uma dose de 11,1 MBq/0,1ml (300µCi/0,1ml) do lipiodol-¹³¹I na cavidade inter-digital da pata esquerda de 3 ratos machos da raça Wistar. Estes foram sacrificados 24 horas pós-injeção e retirados tireóide, estômago e coletado sangue.

O composto foi administrado (925 MBq) a um paciente com insuficiência renal, submetido à transplante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A marcação do lipiodol-¹³¹I teve um rendimento final que variou de 70-85%.

A concentração radioativa (CR) do Lipiodol-¹³¹I ficou em torno de 370-740 MBq/ml (10-20 mCi/ml).

A Figura 1 nos mostra que os Rf do lipiodol-¹³¹I em camada delgada e papel Whatman 3MM, são 0,9 e 1,0 respectivamente. A cromatografia escolhida foi a ascendente em papel, por ser mais prática e de baixo custo.

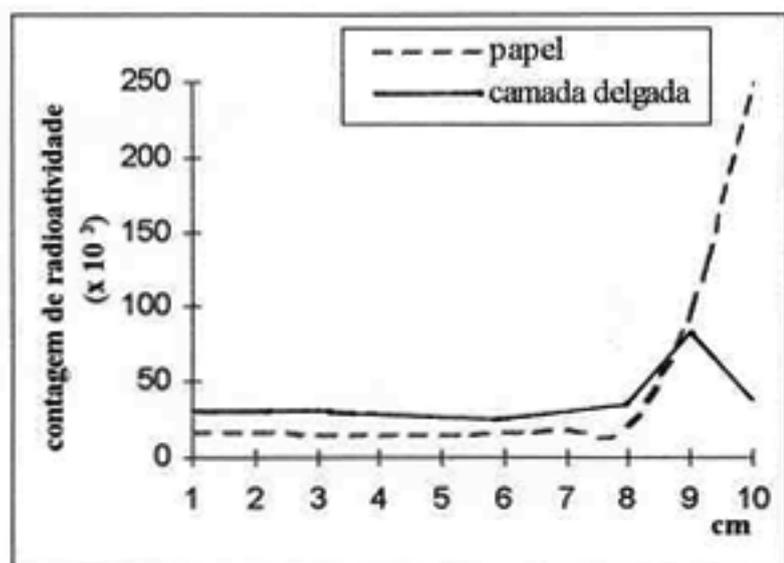


FIGURA 1. Cromatogramas: camada delgada e papel

Pela Figura 2 conclui-se que os Rf do lipiodol-¹³¹I e ¹³¹I, em cromatografia ascendente em papel Whatman 3MM, são respectivamente entre 0,9 - 1,0 e 0,0 - 0,3.

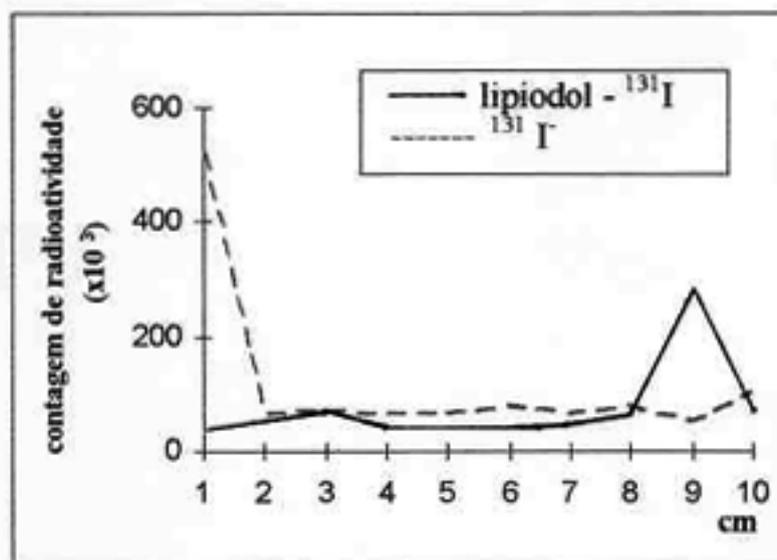


FIGURA 2. Cromatograma do Lipiodol-¹³¹I e ¹³¹I

A estabilidade do produto *in vitro* (Tabela 1) foi analisada até o 21º dia após a marcação, observando-se que até o 16º dia o produto manteve-se em condições de uso à temperatura ambiente.

TABELA 1. Estabilidade do lipiodol-¹³¹I *in vitro*.

DIAS	%LIPIODOL- ¹³¹ I	% ¹³¹ I
1º	100,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0
7º	100,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0
16º	99,14 ± 0,5	0,86 ± 0,5
21º	89,00 ± 0,9	11,00 ± 0,9

* n = 3

A estabilidade do produto *in vivo* foi comprovada pela não deiodação do produto após 24 horas da dose administrada (Tabela 2).

TABELA 2. % Dose/órgão do lipiodol-¹³¹I

TEMPO (horas)	ÓRGÃOS		
	Tireóide	Estômago	Sangue
24	0,19	0,49	3,64

* n = 3

Foram realizados controles microbiológicos e apirogênicos comprovando que o produto estava com características ideais para ser injetado em humano.

A solução de lipiodol-¹³¹I foi inoculada no dorso dos pés do paciente e pela figura 3 e 4 visualizamos a captação ocorrida na região linfática das pernas, joelhos e coxas e também nos demais órgãos (crânio, tórax e abdome).

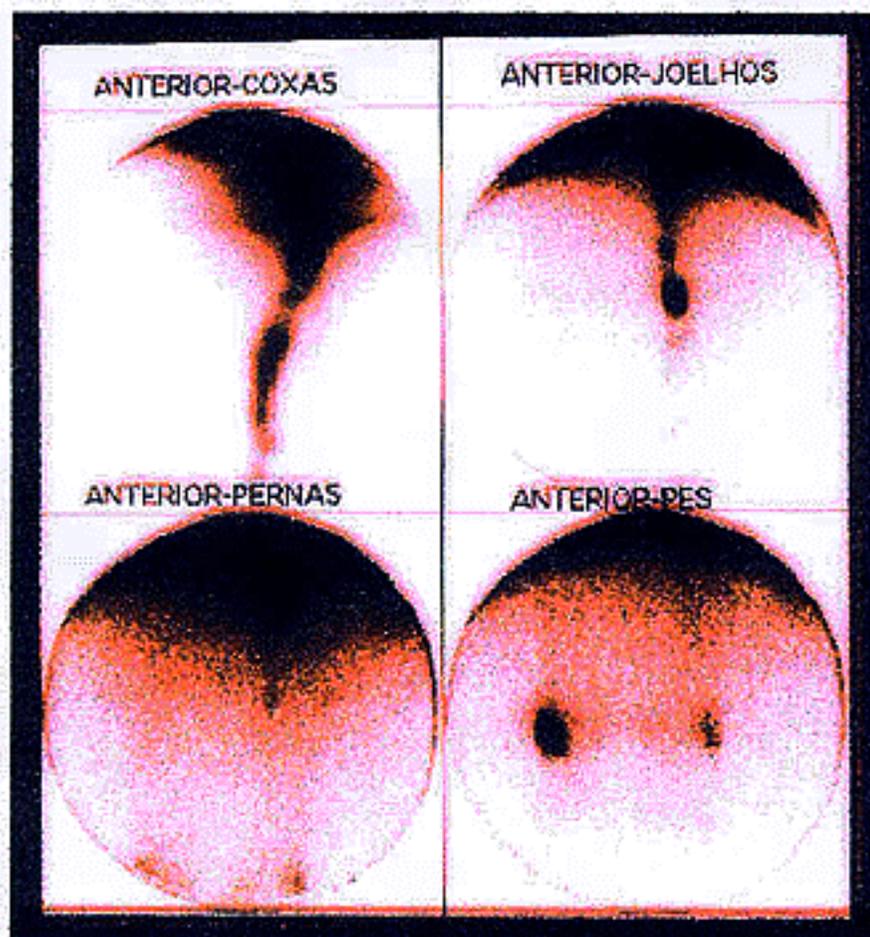


Figura 3. Aplicação clínica do lipiodol-¹³¹I em paciente com deficiência renal

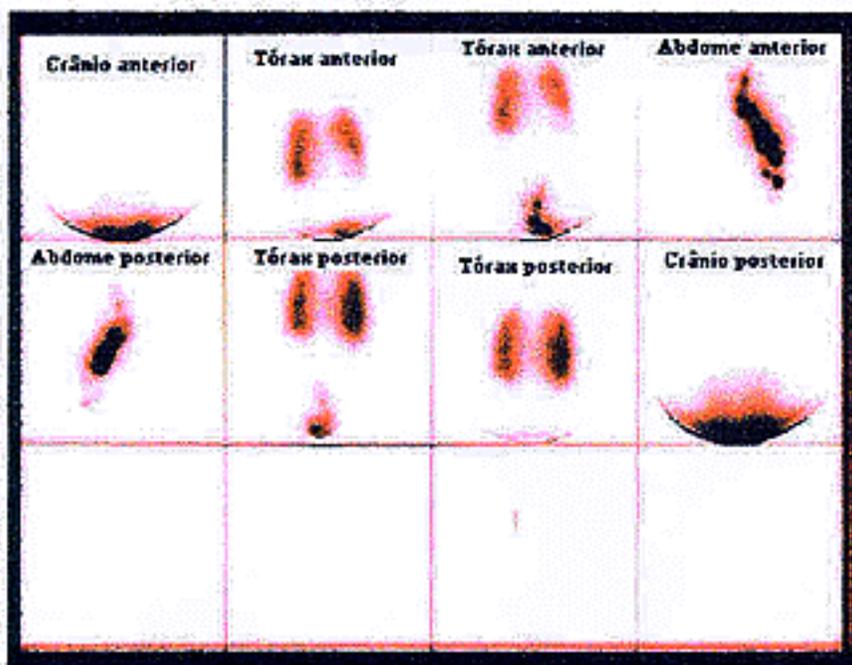


Figura 4. Aplicação clínica do lipiodol-¹³¹I em paciente com deficiência renal

Concluimos que o lipiodol-¹³¹I, encontra-se em perfeitas condições para o uso clínico. Quando injetado em um paciente, pode-se notar o seu transporte via

linfática. Este estudo será dado continuidade, com a colaboração da equipe médica citada.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a José Antonio Trindade Pires, Ananias Fagundes Dias e Augusto M. Osima pela ajuda durante o desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Wang, S.-J; Lin, W.-Y; Chen, M.-N; Shen, L.-H; Tsai, Z.-T. and Ting, G. Preparation and biodistribution of yttrium-90 lipiodol in rats following hepatic arterial injection. *Eur. of Nucl. Med.* 22:3, pg. 233-236, 1995.
- [2] Madsen, M.T.; Park, C.H. and Thakur, M.L. Dosimetry of Iodine-131 Ethiodol in the Treatment of hepatoma. *J. Nucl. Med.* 29, pg. 1038-1044, 1988.
- [3] Chiang, J.-H; Cheng, H.-C; Yang, M.C.M.; Lo, J.-G; Chi, C.-W; Lui, W.-Y; Liu, R.-S. and Chang, T. Lung deposits of lipiodol in normal e cirrhotic rats. *Acta Radi.* 32:6, pg. 475-478, 1991.
- [4] Galvão, M.M; Ianez, L.E. and Sabbaja, E. Irradiação endolinfática. Método útil para imunossupressão em transplante renal. *Ass. Med. Brasil.* 28:2, pg. 55-58, 1982.
- [5] Le Salas, G.N.B.; de Troparevsky, M.L.P. and Mitta, A.E.A. Determination of Inorganic Radio-Iodides in Compounds Labelled with ¹³¹I by Thin Layer Chromatograph II. *Radioch. Acta.* 8, pg. 224, 1967.

ABSTRACT

Lipiodol-¹³¹I is used as a contrast agent in lymphangiography and it also acts as an immunosuppress agent for the endolymphatic irradiation in patients who need renal transplant. The labelling of lipiodol with I-131 occurs by isotopic exchange and the separation of the labelled I-131 from free ¹³¹I is carried out through a solvent extraction technique. Quality control tests (radiochemical, biological, microbiological and pyrogenic) were performed, and the result was that the compound is suitable for clinical application. The labelling yield varied from 70 to 85%. Doses of 925 MBq were injected into the dorsal paw of the patient's feet which permitted the visualization of all the lymphatic region.