

**NANOMATERIAIS ASSOCIADOS AO USO DO RADIOFÁRMACO
FLUORODEOXIGLUCOSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA ¹**

*NANOMATERIALS ASSOCIATED TO THE USE OF RADIOPHARMACEUTICAL
FLUORODEOXYGLUCOSIS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW*

Luiza Savio Santos ²; Claudia Lange dos Santos³

RESUMO

Estudos com nanomateriais vem aumentando o interesse dos pesquisadores em sistemas de *drug delivery* em associações com inúmeros fármacos já utilizados na medicina convencional. Os radiofármacos que são comumente utilizados para o diagnóstico de doenças em exames de imagem são os análogos da glucose que se ligam facilmente a tecidos tumorais. No presente estudo, foi desenvolvida uma revisão bibliográfica com o objetivo de entender quais sistemas nanoestruturados poderiam ser associados ao radiofármaco fluorodeoxiglucose. Estas associações têm sido utilizadas em estudos para fim de aumentar a eficácia do composto quando utilizado em serviços de medicina nuclear para diagnóstico e possíveis aplicações para o tratamento de doenças como o câncer. O presente trabalho, teve como objetivo analisar os resultados de alguns estudos selecionados que obtiveram resultados significativos utilizando a fluorodeoxiglucose associada a nanomateriais *in vitro*, houve uma maior absorção celular, possibilitando maior detecção de pequenos tumores, já *in vivo* houveram reduções significativas nas células tumorais, além de auxiliar a detecção que não seria possível utilizando apenas fluorodesoxiglucose.

Palavras-chave: Diagnóstico, Glucose, Nuclear.

ABSTRACT

*Currently, studies with nanomaterials have been increasing the interest of researchers in drug delivery systems in associations with numerous drugs already used in conventional medicine. Radiopharmaceuticals that are commonly used for the diagnosis of diseases in imaging studies are glucose analogues that bind easily to tumor tissues. In the present study, a bibliographic review was developed in order to understand which nanostructured systems could be associated with the radiopharmaceutical fluorodeoxyglucose. These associations have been used in studies to increase the effectiveness of the compound when used in nuclear medicine services for diagnosis and possible applications for the treatment of diseases such as cancer. This study aimed to analyze the results of some selected studies that obtained significant results using fluorodeoxyglucose associated with nanomaterials *in vitro*, there was a greater cellular absorption, allowing greater detection of small tumors, already *in vivo* there were significant reductions in tumor cells, besides assisting the detection that would not be possible using only fluorodeoxyglucose.*

Keywords: *Diagnosis, Glucose, Nuclear.*

¹ Trabalho Final de Graduação.

² Acadêmica do Curso de Física Médica – Universidade Franciscana – UFN. E-mail: crissavio1569@gmail.com

³ Orientador – Universidade Franciscana – UFN. E-mail: langefis@gmail.com,

INTRODUÇÃO

Com o avanço da utilização de nanocarreadores como sistemas de entrega de fármacos para agentes terapêuticos e de imagem de diagnóstico de doenças como o câncer, notou-se a possibilidade de aprimorar os conhecimentos sobre nanomateriais interagindo com a fluorodeoxiglicose (FDG), com o intuito de aumentar a eficácia do fármaco levando em consideração a escala nano, a qual possibilita a entrada do fármaco na estrutura celular o que seria capaz de detectar a menor porção tumoral.

As estruturas na escala conhecida como nanométrica estão limitadas de acordo com seu tamanho e vão desde a menor estrutura que o ser humano consegue produzir até as maiores moléculas dos sistemas vivos. O ser humano adquiriu habilidades para manipular esses materiais, sendo então possível explorar novas tecnologias assim como propriedades físicas, químicas e biológicas desses materiais (SIMÕES et al., 2014).

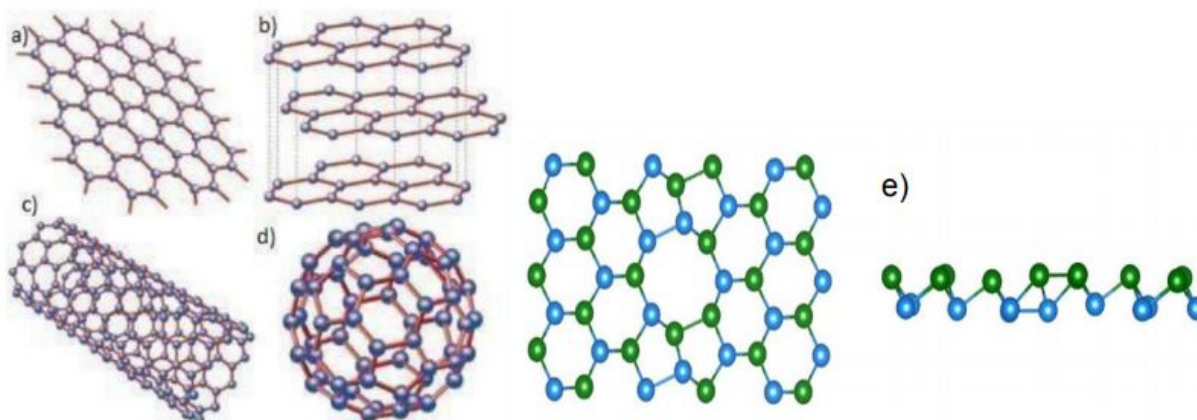
A Fluorodeoxiglicose (análogo da glicose) é um radiofármaco que utiliza do átomo radioativo de flúor 18 (F-18), muito utilizado na medicina nuclear, para obter diagnóstico, funcionalidade metabólica, acompanhamento e tratamento de doenças principalmente neoplasias, também podendo ser utilizado para avaliação de processos inflamatórios. Produzido a partir de ciclotron, ele é utilizado em exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET). Atualmente, os fármacos marcados com flúor-18 são administrados de forma injetável no paciente para diagnóstico e tratamento de alguns tipos de cânceres. Como os nanomateriais possuem a capacidade de penetrar na célula, sua associação com fármacos pode aumentar a eficácia destes a nível celular (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma revisão bibliográfica acerca de nanomateriais associados a radiofármacos em sistemas de *drug delivery* como possíveis carreadores da FDG com aplicações voltadas ao diagnóstico de diferentes doenças. De posse dos artigos selecionados, foi feita uma análise do conteúdo temático, referenciando seus autores, sua data de publicação, relevância sobre o assunto, aplicações para esse fim e potenciais aplicações que ainda não foram exploradas.

Nanociência e nanotecnologia

Para entendermos os termos nanociência e nanomateriais faz-se necessário conhecer a origem do prefixo nano. O prefixo tem origem grega e significa “anão”. Um nanômetro (nm) corresponde a 1 bilionésimo de 1 metro ($1 \text{ nm} = 1 \times 10^{-9}$ metros). Por exemplo, um fio de cabelo humano tem cerca de 100.000 nm de espessura enquanto uma célula sanguínea de glóbulo vermelho tem aproximadamente 7.000 nm. A nanociência pode ser definida como a ciência que rege o estudo da nanotecnologia para o desenvolvimento e melhoria da matéria, graças à possibilidade da manipulação de átomos e/ou moléculas cujos efeitos são mudanças nas propriedades físicas, químicas e/ou biológicas de sistemas nanométricos (MERKOÇI, 2009). A nanociência não está somente ligada a conhecimentos químicos e físicos, mas há também uma grande necessidade de conhecimento na área biológica. A biologia e a bioquímica também apresentam um grande interesse no avanço da nanociência pois DNA, vírus e organelas são considerados nanoestruturas (WHITESIDES, 2005). Nanotecnologia foi um termo introduzido pelo pesquisador Norio Taniguchi em 1974 na Universidade de Tóquio, e foi usado inicialmente para intitular uma nova tecnologia que iria além do controle de materiais, descrevendo a habilidade de se criar materiais em escala nanométrica. Entretanto, somente com os avanços da microscopia, é que se tornou possível a manipulação da matéria em escala nanométrica a qual consiste em trabalhar em nível atômico e molecular. Visto por

cientistas como ficção científica, apenas na década de 80 foi feita a descoberta dos fulerenos pelo pesquisador Kroto (KROTO et al., 1985). Posteriormente, a síntese dos nanotubos de carbono fez com que o tema fosse encarado com maior seriedade (IJIMA; ISHIHASHI, 1993). Com o avanço nas pesquisas ao longo dos anos, novos nanomateriais foram sendo descobertos apresentando novas propriedades que antes não haviam sido observadas em tamanho macroscópico. Atualmente a nanotecnologia conta com inúmeros nanomateriais como por exemplo: grafeno, grafite, fulereno, nanorods, nanotubos, nanofios, nanofitas, nanopartículas, entre outros (ZARBIN; OLIVEIRA, 2013). As imagens abaixo representa os nanomateriais: Grafeno (a), Grafite (b), Nanotubo (c), Fulereño (d) e Nanofitas (e).



Fonte: ZARBIN; OLIVEIRA, 2013.

Agregado ao descobrimento dos nanomateriais e suas novas propriedades, inúmeras aplicações em diversas áreas do conhecimento foram sendo reportadas. Dentre tais aplicações, a entrega de fármacos (do inglês, *drug delivery*), utilizando sistemas em escala nanométrica, tem sido um tema bastante explorado nos últimos anos. Como o fármaco encontra-se encapsulado em um sistema nanoestruturado, ele pode atravessar as menores estruturas do organismo humano, como as células, o que traz benefícios como: melhor absorção da droga no tecido desejado, proteção do fármaco contra degradação no organismo, entre outras (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

Flúor 18 e fluorodeoxiglicose

O Flúor-18 é um radionuclídeo emissor de pósitrons (β^+) produzido através do bombardeamento de um oxigênio estável que possui meia-vida relativamente curta de 109,77 minutos. Ele penetra apenas alguns milímetros quando no corpo humano, ligando-se a moléculas de glicose. Este radionuclídeo é utilizado como agente radioativo traçador em exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET), principalmente em compostos como a FDG, fluoreto de sódio marcado com Flúor-18. Com o passar dos anos, as moléculas marcadas com Flúor-18 foram sendo produzidas, muitas delas para aplicação em diagnóstico oncológico (WELCH et al, 1991). O radiofármaco FDG ($C_6H_{11}FO_5$), é um composto quimicamente semelhante a glicose, que utiliza um isótopo radioativo emissor de pósitrons, Flúor-18, em substituição da hidroxila na molécula de glicose. A maioria das suas aplicações é na neurologia, cardiologia e oncologia para diagnóstico, estadiamento e tratamento de diversas neoplasias. A molécula é retida por células que utilizam maior concentração de glicose como as células cerebrais e cancerígenas. A presença do flúor inibe o corpo do paciente metabolizando-o como uma célula normal de glicose (NABATIA et al., 2017). Os usos destes

anatômicas sobre as alterações metabólicas e estruturais de vários tecidos como neoplasias, tendo sua maior utilização como marcador tumoral.

Nanomateriais radiomarcados para diagnóstico e tratamento

O avanço da nanomedicina está relacionado com algumas propriedades dos nanomateriais, os quais permitem aplicações interessantes tanto para o diagnóstico quanto para a terapia. Além disso, é possível o desenvolvimento de nanomateriais com alta especificidade para diversas aplicações. No entanto, características como carga superficial, propriedades físico-químicas e toxicidade devem ser bem definidas para que os resultados desejados sejam alcançados. Os agentes terapêuticos podem ser encapsulados, ligados covalentemente ou adsorvidos sobre um nanomaterial e esta abordagem pode facilmente resolver questões de solubilidade e biodispersão dos ativos (CANCINO et al., 2014). Atualmente a radiomarcagem de nanomateriais tem sido estudada para auxiliar o diagnóstico precoce do câncer. Nanomateriais metálicos, nanopartículas magnéticas e nanomateriais de carbono têm sido empregados com sucesso *in vitro* e *in vivo* para aplicação em *drug delivery*. Esses sistemas oferecem inúmeras vantagens em termos de síntese, controle de qualidade, custos e a possibilidade de maior carregamento do radiomarcador. Ao fornecer a essas nanopartículas os ligantes específicos como por exemplo a glicose, as quantidades necessárias do radiomarcador podem ser entregues em locais específicos. A realização de experimentos com nanomateriais radiomarcados para diagnóstico são feitas de duas formas distintas: *in vitro*: desenvolvido a partir de culturas celulares fora de sistemas vivos e *in vivo*: onde os experimentos são feitos em tecidos vivos utilizando-se por exemplo, camundongos de tal forma a obter um aprimoramento de contraste específico de tecido, isso se deve ao maior acúmulo do marcador na região da amostra (SHUKLA; STEINMETZ, 2015).

Drug delivery

O sistema de *drug delivery* ou traduzindo para o português, entrega de fármacos, é a abordagem, formulação e as tecnologias para transportar compostos farmacêuticos visando atingir o efeito terapêutico desejado no corpo por algum tempo tendo como base as nanopartículas. Essa abordagem tende a facilitar a farmacocinética sistêmica, a liberação e a absorção (CONCHEIRO; ALVAREZ-LORENZO, 2013).

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada para o desenvolvimento deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura, utilizando plataformas digitais como Pubmed, Web of Science, Google acadêmico e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Para a realização das buscas, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves nas bases de dados mencionadas acima: *fluorodeoxyglucose nanomaterials*, *fluorodeoxyglucose*, *drug delivery*, *nanomaterials*, *fluorodeoxyglucose and nanomaterials*, *fluorodeoxyglucose and drug delivery*. Com os artigos selecionados, realizamos a leitura dos mesmos estes foram organizados de acordo com a autoria, ano de publicação, tema abordado. Com esses resultados realizamos uma análise reflexiva sobre o tema estudado, o que permitiu a proposição de comparações sobre a relevância do assunto bem como as lacunas ainda existentes sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao restringir a pesquisa bibliográfica, foram encontrados 8 artigos a partir do ano de 2013, porém apenas 4 artigos envolviam diretamente o tema abordado no presente trabalho. Todos os 4 artigos utilizados para análise, utilizavam nanopartículas como: nanopartículas magnéticas, nanopartículas de ouro, nanopartículas de terras raras e nanobolhas com casca de albumina, dos quais todos obtiveram resultados promissores *in vitro* (1 artigo), o qual utilizou como técnica injetar a nanopartícula radiomarcada diretamente na amostra tumoral e *in vivo* (3 artigos), injetando a nanopartícula radiomarcada diretamente na corrente sanguínea no animal utilizado (camundongo) na região da cauda.

Nanopartículas magnéticas (MNPs)

Watkins e colaboradores (WATKINS et al, 2018), utilizou um modelo *in vivo* para avaliar a resposta do tecido tumoral quando exposta à associação de nanopartículas magnéticas (MNPs) com a fluorodeoxiglicose. O composto foi administrado por método de injeção na veia caudal de camundongos e durante a exposição e até 12 horas após a injeção, não foi observada nenhuma reação ou desconforto do camundongo. Após 12 horas da exposição, pôde ser observada uma taxa de morte celular de 72%. Ele pode ser direcionado às células tumorais por meio de glicoproteína em algumas células tumorais. Os autores salientam que algumas nanopartículas, podem conter aspectos negativos como por exemplo, conter metais pesados e reter partículas destes metais pesados nos tecidos, o que causariam sérias preocupações quanto a toxicidade. Nanopartículas que não contenham metais pesados podem reduzir o tempo de exposição e reduzir o risco de toxicidade ao mínimo.

Nanopartículas de terras raras (RENPs)

Foram classificadas como nanopartículas de terras raras (RENPs): *Nanopartículas à base de flúor e nanopartículas à base de óxido*.

Nanopartículas à base de flúor

Em experimentos *in vivo*, Ferreira e colaboradores (FERREIRA et al, 2019) utilizaram o composto 18F-FDG e observaram que a intensidade de luminescência detectada quase dobrou na presença de RENPs. Os autores também encontraram uma penetração aumentada (até 15 mm) quando 18F-FDG estava associado com RENPs em comparação com 18F-FDG (5 mm) sozinho. Além disso, em um estudo de pseudotumor, imagens ópticas mostraram uma intensidade significativamente maior no flanco dos camundongos injetados com ambos (NPs e o isótopo) quando comparados com o do isótopo sozinho.

Nanopartículas à base de óxido

Nanopartículas de óxido metálico como por exemplo o európio, possuem muitas características atraentes como propriedades redox e catalíticas, o que tem sido amplamente explorado na área da bioimagem. A partir de estudos *in vitro*, os autores reportaram que a intensidade de emissão de luminescência depende do nível de atividade e mecanismo de decaimento do radionuclídeo. Os autores demonstraram que as nanopartículas podem ser

excitadas por alguns isótopos radioativos, mas a excitação é principalmente dependente do tipo radiação emitida. Foram utilizados dois radionuclídeos ^{99m}Tc -MDP e ^{18}F -FDG, o ^{99m}Tc -MDP, um emissor γ de baixa energia (140 keV) mostrou potencial de excitação

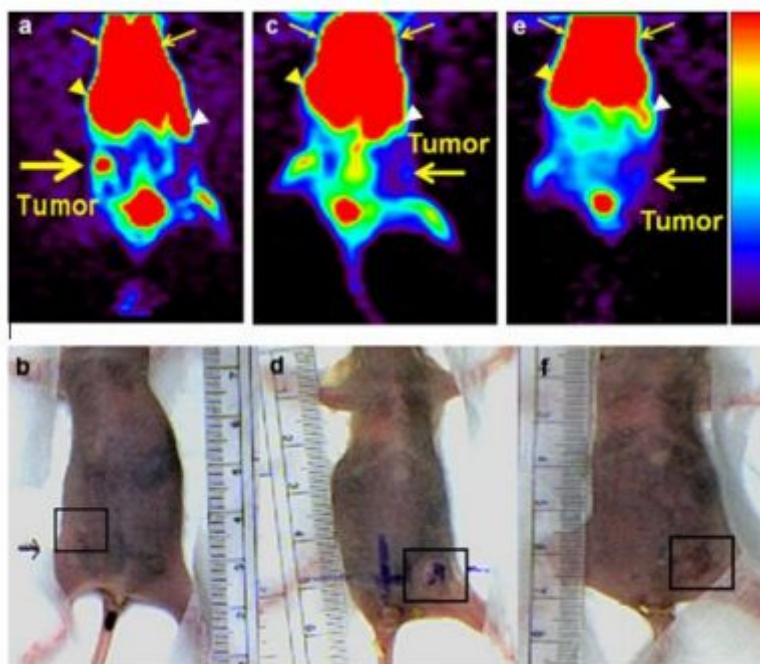
aumentado quando em comparação com ^{18}F

FDG (511 keV), quando injetado separadamente, mas quando a nanopartícula foi misturada com o isótopo, ^{18}F -FDG mostrou o sinal mais alto. Esses experimentos demonstraram a excelente capacidade de imagem ativável de NPs de óxido de európio quando combinados com ^{18}F -FDG. Além disso, os autores descobriram que a nanopartícula a base de óxido de európio teve maior sensibilidade para detecção de pequenos tumores (FERREIRA et al, 2019).

Nanobolhas com casca de albumina

Nanobolhas com casca de albumina radiomarcada com FDG, em experimentos, apresentou um aumento significativo na biodistribuição, sendo maior para tecido tumoral do que para tecido muscular. Com uma vida útil em 30 min no sangue, houveram mudanças significativas na intensidade da imagem e alta taxa de absorção de tecido muscular em camundongos portadores de câncer de mama. Assim, este nanossistema poderia ser pensado como uma sonda de imagem molecular multimodal. O agente de contraste direcionado revestido de albumina pode ser aplicado em imagem molecular de modalidade dupla ultrassom e PET (LIAO et al, 2013). A imagem abaixo (**imagem 2**), representa a biodistribuição do composto ^{18}F -FDG associado a nanopartícula com casca de albumina 30 minutos após a injeção.

Imagem 2:



Fonte: Liao e colaboradores,2013.

Nanopartículas de ouro

Em estudo *in vitro*, observou-se que nanopartículas de ouro associadas com fluorodeoxiglucose podem atuar como um agente traçador luminescente, que demonstra uma correspondência linear entre a intensidade de luminescência, atividade e concentração da nanopartícula. Tal composto também foi administrado em camundongos com xenoenxertos de superexpressão (xenoenxerto é composto por um fragmento tumoral ou células tumorais, obtidos de um paciente e introduzidos em um hospedeiro receptor secundário, como ratos e camundongos imunodeficientes, ou seja, de uma espécie para outra). Como resultado, sinais estatisticamente significativos puderam ser observados em tumores, o que não seriam atingíveis apenas com o FDG. A imagem foi capaz de distinguir diferentes características de alta resolução. Além disso, retardou-se o crescimento do tumor nas 72 horas que seguiram a injeção (SIMÓN, M. et al, 2020).

Na tabela abaixo encontram-se os principais resultados dos estudos ao associar nanomateriais ao radiofármaco fluorodeoxyglucose.

Tabela 1 – Resultados obtidos nos artigos estudados.

Nanomaterial associado	Tipo de teste	Liberação	Taxa de eficácia	Administração	Benefícios
Nanopartículas magnéticas	In vivo utilizando camundongos	Sorção (absorção e adsorção simultaneamente)	In vitro: 72% de morte celular	Injeção	Redução drástica do volume tumoral.
RENPs à base de flúor	In vivo utilizando camundongos	Não foi informado pelo autor	Volume médio tumoral 8 vezes menor	Injeção	Maior penetração do fármaco e maior luminescência
RENPs à base de óxido de európio	In vitro em amostras de células tumorais	Não foi informado pelo autor	Maior absorção celular	Injeção	Maior sensibilidade e para detecção de pequenos tumores.

Nanobolhas com casca de albumina	In vivo utilizando camundongos	Guiada por imagem funcional de dupla modalidade (PET/ultrassom)	-	Injeção	Entrega de droga direcionada ao câncer de mama.
Nanopartículas de ouro	In vivo utilizando camundongos	Não foi informado pelo autor	-	Injeção	Maior captação de luminescência dos tumores

FONTE: Construção do autor.

CONCLUSÕES

Levando em consideração a revisão bibliográfica realizada no presente trabalho, é possível concluir que o uso da fluorodeoxiglicose associado a nanomateriais é uma abordagem promissora para fins de diagnóstico, detectando precocemente tumores menores e para fins terapêuticos, aumentando a eficácia do radionuclídeo oferecendo o aumento da taxa de morte celular, podendo ser aplicada em tratamento de tumores. Estes estudos mostram que é possível complementar os métodos de tratamento já utilizados para o câncer como a radioterapia e a quimioterapia.

Após obter estes dados, futuramente poderá ser feita investigação acerca de outros radiofármacos já conhecidos e utilizados em serviços de medicina nuclear associados a nanopartículas.

REFERÊNCIAS

LIAO, A.,H. et al. Evaluation of 18F-labeled targeted perfluorocarbon-filled albumin microbubbles as a probe for microUS and microPET in tumor-bearing mice. **Elsevier**, v. 53, p. 320-327,2013.

CANCINO, J.; MARANGONI, S. V.; ZUCOLOTTI, V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Química Nova**, v. 37, p. 521-526, 2014.

CHAKRAVARTY, R.; HONG, H.; CAI, W. Positron Emission Tomography Image-Guided Drug Delivery: Current Status and Future Perspectives. **Molecular Pharmaceutics**, v .3, n.11, p. 3777-3797, Novembro 2014.

CONCHEIRO, A.; ALVAREZ-LORENZO, C. Smart Materials for Drug Delivery Set, **Royal Society of Chemistry**, Cambridge 2013.

FERREIRA, A. C. et al. Radionuclide-Activated Nanomaterials and Their Biomedical Applications. **Angewandte International edition Chemie**, v. 58, p. 13232-13252, 2019.

IJIMA, S.; ISHIHASHI, T. Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. **Nature**, v. 363, p. 603–605, 1993.

KROTO, W; HEATH J.R; O'BRIEN S.C; CURL R.F; SMALLEY R.E. C60: buckminsterfullerene, **Nature**, v. 318, p. 162-163, 1985.

MERKOÇI, A. Nanoscience and Nanotechnology. **Wiley Series**, v. 1, p. 15, 2009.

NABATIA, M et al. A theoretical study of structural and spectral properties on [18F]FDG radiopharmaceutical. **Iranian Journal Of Organic Chemistry**, Iran, v. 9, n. 4, p. 2239-2247, set. 2017.

QIAO, H. et al. The Mutual Beneficial Effect between Medical Imaging and Nanomedicine. **Journal Of Nanomaterials**. v. 2013, p. 1-7, 2013.

SIMÕES, R. F.; TAKEDA, H. H. Coleção Nanociência e Nanotecnologia: Princípios e Aplicações. São Paulo: **Elsevier**, 2014.

SIMÓN, M. et al. ¹⁸F-FDG positron emission tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response evaluation of nanoparticles-mediated photothermal therapy. **Scientific Reports**. v.10, 2020.

SHUKLA, S.; STEINMETZ, F. N. Nanomaterials associated with viroses such as positron emission tomography and magnetic resonance contrast agents development of technology in translational medicine. **Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 7, p. 708-721, 2015.

VIEIRA, B. D.; GAMARRA, F. L. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein**,2016.

VOLKAN, Y. et al. Nanoparticles of magnetite conjugated to FDG [¹⁹F] modified with hyaluronic acid: in vitro bio-affinities and HPLC analyzes in organs. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**. v. 318, p.1973-1989, out. 2018.

WATKINS, J. A. et al. Tissue morphology and gene expression. Characterisation of transplantable adenocarcinoma bearing mice exposed to fluorodeoxyglucose-conjugated magnetic nanoparticles. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 14, p. 1978-1991, 2018.

WELCH, M. J.; MATHIAS, C.J.; MCGUIRE, A. Positron emission tomography: Present status and future prospectives. **Acta Radiol Suppl**, p.24-30, 1991.

WHITESIDES, G. M. Nanoscience, Nanotechnology, and Chemistry. **Small**, v. 2, p. 172-179, 2005.

ZARBIN, A. J. G.; OLIVEIRA. M. M. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): quo vadis? **Quimica Nova**. v. 36, n. 10, 2013.