

Variación da captação do FDG-¹⁸F durante a insulino-terapia em exames de PET-CT: Revisão sistematizada

Arielle Bomfim¹, Lucas O. Vieira², Raphael Abegão de Camargo², Murilo Fagundes de Castro².

1 - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EMBSP)..

2 - Hospital São Rafael. Salvador, Bahia, Brasil..

Resumo

O PET é um método de diagnóstico por imagem que avalia parâmetros metabólicos, funcionais e fisiopatológicos através do mapeamento da biodistribuição do radiofármaco administrado no paciente. Um dos principais radiofármacos que vêm sendo utilizados na tecnologia PET é o FDG-18F, molécula de desoxiglicose marcada com o flúor-18. O comportamento do FDG-18F é similar ao da glicose, pois ocorre uma competição entre ambos por um mecanismo de transporte facilitado. Pacientes diabéticos que apresentam glicose elevada precisam fazer uso da insulina, pois pode haver uma baixa captação do FDG-18F no órgão de interesse. Esse estudo é uma revisão bibliográfica, embasada em literatura científica específica, utilizando como fonte de busca os repositórios Scielo e PubMed. Observamos o impacto que a hiperglicemia pode causar durante um exame de PET-CT. Pode-se notar que a glicose elevada durante o exame de PET-CT acarreta problemas na imagem. É de extrema importância a formação e treinamento de toda a equipe, assim como uma realização de uma anamnese para saber se o preparo do paciente foi feito da forma correta.

Palavras chave: PET-CT, medicina nuclear, receptores GLUT, insulina, FDG, hiperglicemia.

Abstract

PET is a diagnostic imaging method that evaluates metabolic, functional and pathophysiological parameters by mapping the biodistribution of radiopharmaceutical agents administered to the patient. One of the main radiopharmaceuticals that have been used in PET technology is FDG-18F, the deoxyglucose molecule labeled with fluorine-18. Its behaviour is similar to that of glucose, enabling a competition between the two by a facilitated transport mechanism. Diabetic patients with high glucose need to use insulin, as there may be low uptake of FDG-18F in the organ of interest. This study is a bibliographical review, based on specific scientific literature, using the Scielo and PubMed repositories as search engines. We observed the impact that hyperglycemia can cause during a PET-CT scan. It may be noted that elevated glucose during PET-CT examination causes image problems. It is extremely important the constant training of the entire team, as well as the execution of a serious and clear anamnesis to know if the patient's preparation was done correctly.

Keywords: PET-CT, nuclear medicine, GLUT receptors, insulin, FDG, hyperglycemia.

Introdução

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é um método de diagnóstico por imagem que está inserida na grande área da medicina nuclear, uma especialidade médica que utiliza radiofármacos com finalidade diagnóstica bem como terapêutica. Por ser um método imagenológico que avalia alterações metabólicas e funcionais com a utilização de radiofármacos, vem ganhando grande importância em áreas como na oncologia⁽¹⁾. Na década de 80, a Tomografia por Emissão de Pósitron, técnica conhecida como PET (positron emission tomography) foi introduzida como método de imagem in vivo para avaliar a atividade metabólica no corpo humano. A PET é um método de diagnóstico por imagem que avalia parâmetros metabólicos, funcionais e fisiopatológicos através do mapeamento da biodistribuição do radiofármaco administrado ao paciente⁽²⁾.

O método de obtenção de imagem na PET-CT ocorre por meio de radionuclídeos com meia-vida curta que decaem por emissão de pósitrons (β^+). O pósitron, um elemento de carga positiva, ao encontrar-se com o elétron (negativo) em uma eletrosfera de

um átomo próximo forma-se um positrônio. Em um intervalo de 10^{-10} s ocorre uma aniquilação destas partículas com consequente emissão de dois fótons de radiação gama em direções diametralmente opostas (180°) e com uma energia de 511 KeV cada. Estes fótons, são então captados por um sistema de anéis de detectores compostos por cristais cintiladores como o LSO (oxiortosilicato de lutécio) acoplados a PMT ou tubos fotomultiplicadores. Estes fótons devem ser captados em um intervalo de tempo da ordem de 10 nanossegundos, o que é chamado de sistema de detecção por coincidência, resultando na formação da imagem PET^(3,7).

No Brasil, no ano de 1998, houve a introdução inicial da metodologia PET com os circuitos de coincidência e as câmaras de cintilação. Mas, ao longo de 2001, os equipamentos de PET já estavam sendo acoplados à sistemas de tomógrafos para correção de atenuação e correlação anatômica e foram gradativamente sendo incorporados ao diagnóstico, possibilitando a fusão de imagens metabólicas às anatômicas da CT. Logo, aumentou-se o parque tecnológico em hospitais públicos e privados, associados também a crescente instalação de ciclotrons, equipamento que produz o isótopo radioativo Flúor-18 (^{18}F), utilizado na produção do radiofármaco para os exames de PET-CT⁽⁴⁾. Um dos principais radiofármacos que vêm sendo utilizados na tecnologia PET é o FDG- ^{18}F , molécula de fluorodesoxiglicose marcada com o radionuclídeo Flúor (^{18}F). Através desse método, diversas publicações científicas surgiram na prática clínica da oncologia. O princípio da PET com o uso do radiotraçador FDG- ^{18}F fundamenta-se na alta captação das células neoplásicas pela glicose. Estas células neoplásicas, em sua maioria, apresentam uma maior hiperexpressão de transportadores de glicose (GLUT) e o consequente aumento do metabolismo glicolítico celular comparado aos tecidos normais⁽⁴⁾. A entrada de glicose nas células ocorre por meio destes transportadores específicos de glicose, chamados-GLUT, mediada ou não por insulina. A molécula do FDG- ^{18}F é um análogo da glicose, que é incorporado pelas células de forma semelhante. Através dos GLUTs e da enzima Hexoquinase, que a converte em FDG- 6 -F é agregado ao citoplasma, como uma glicose radiomarcada⁽⁵⁾.

O comportamento do FDG- ^{18}F é similar ao da glicose, e ocorre, portanto, uma competição entre ambos por um mecanismo de transporte facilitado⁽⁶⁾. A 2-Deoxiglicose vai ser transportada para dentro da célula pela GLUT, e assim como uma glicose normal é fosforilada via enzima hexoquinase, transformando-se em 2-Deoxi-D-glicose-6-fosfato-18-F, que será retida no citoplasma da célula. Como na síntese do FDG há uma substituição do grupo hidroxil (-OH) do Carbono-2 pelo isótopo 18F este não irá prosseguir na via glicolítica do metabolismo devido ao grupo hidroxil (-OH) ser indispensável na próxima etapa⁽⁷⁾. As células malignas apresentam uma característica importante que é a alta taxa de metabolismo celular. Sendo assim, a PET-CT, com o uso do FDG- ^{18}F , auxilia na demonstração das regiões de hipermetabolismo glicolítico, in vivo que são estudadas⁽⁶⁾.

Este trabalho tem como objetivo compreender os fatores que podem influenciar no exame do PET-CT-FDG ^{18}F em condições de hiperglicemia plasmática. Descrever os principais transportadores de glicose, e os conceitos fisiopatológicos envolvidos durante a captação muscular e a insulino terapia em pacientes submetidos ao exame de PET-CT.

Desenvolvimento

Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2

Como o FDG (fluodesoxiglicose) é uma molécula análoga à glicose, qualquer mecanismo fisiopatológico que possa interferir em seu metabolismo pode afetar o método da PET com uso do FDG. Dentre estas doenças metabólicas, destaca-se o diabetes.

Segundo a organização Mundial da saúde (OMS), o diabetes, que corresponde à um descontrole nos níveis de glicose plasmática é considerado uma epidemia. E a sua incidência vem aumentando cada vez mais nos países em desenvolvimento⁽⁸⁾. As consequências do diabetes são devastadoras, e responsáveis por aproximadamente 4 milhões de mortes por ano. Um dos grandes problemas causados pelo diabetes mellitus está no fato dessa doença, vir associadas a outras comorbidades, e reduzir a expectativa de vida do paciente. Outros fatores comuns associados ao diabetes são as amputações não traumáticas de membros inferiores, doença renal crônica e cegueira irreversível⁽⁹⁾. O diabetes é caracterizado de duas formas, tipo 1 é o que chamamos de insulino dependente e tipo 2 que não tem componente autoimune associado a resistência, porém acontece geralmente após os 30 anos de idade principalmente em pessoas com histórico familiar positivo⁽⁸⁾.

Um dos grandes problemas causado pelo diabetes é a degeneração crônica associada a falência de diversos órgãos principalmente olhos, seguido do coração, rins, vasos sanguíneos e nervos⁽¹⁰⁾. O diabetes tipo 1 é o tipo mais agressivo e causa um emagrecimento rápido⁽¹¹⁾. É considerado uma doença crônica autoimune, mediada por células como linfócito T ou macrófago, e acontece devido a um problema causado nas células beta das ilhotas pancreáticas o que provoca uma secreção insuficiente da insulina tornando o paciente insulino dependente⁽¹²⁾. Então, na pessoa portadora do diabetes tipo 1, o pâncreas não consegue produzir a insulina, por que as células beta pancreáticas são destruídas por um processo autoimune, e quando nenhuma insulina vem do pâncreas o organismo não consegue absorver a glicose do sangue e as células vão ficar sem a insulina levando a causa da doença⁽¹¹⁾. A avaliação das células beta pode ser realizada por diversos métodos, sendo o principalmente pela dosagem do peptídeo C (PC)⁽¹²⁾.

O diabetes mellitus tipo 2, é causado por uma síndrome heterogênea onde, resulta de defeitos na secreção e ação da insulina. Nesse caso o pâncreas secreta a insulina normalmente, porém ele libera um nível alto de insulina sobrecarregando as células betas fazendo com que, sobre insulina e glicose no sangue. Com as células betas destruídas, não tem produção de insulina, e a pessoa portadora do diabetes mellitus passa a ter uma necessidade de tomar medicamentos para aumentar a sensibilidade à

insulina⁽¹¹⁾. Embora a capacidade de prevenir o diabetes mellitus tipo 2 seja limitada⁽⁹⁾. É importante saber que existe alguns fatores determinantes para o seu desenvolvimento como, o fator hereditário e a obesidade⁽¹¹⁾.

Hiperglicemia e insulino terapia

Condições de hiperglicemia influenciam diretamente no exame de PET-CT com FDG¹⁸F, reduzindo, portanto, a sensibilidade do método. A hiperglicemia é uma condição que está associado ao nível elevado de açúcar no sangue causado pelo diabetes mellitus, ou seja, ela ocorre por que a célula beta falha ao tentar compensar a resistência a insulina⁽¹¹⁾. Um outro fator que pode levar um indivíduo saudável apresentar uma hiperglicemia é o estado de estresse, sendo que, essa hiperglicemia induzida pelo estresse apresenta o mesmo distúrbio causado pelo diabetes mellitus como, a deficiência da insulina e o excesso de glucagon. O tratamento padrão que é realizado para diminuir o nível de glicose no sangue é feito através da administração da insulina⁽¹³⁾.

A insulino terapia tem um efeito importante para o diabetes mellitus, principalmente no tipo 1, onde o paciente não consegue produzir a insulina devido a uma autoagressão imunitária, causando uma destruição das células Betas pancreáticas que são produtoras e secretoras de insulina⁽¹¹⁾. O uso da insulino terapia no diabetes tipo 1 começou através da insulina regular com várias aplicações diárias, logo em seguida com a chegada das insulinas de ações intermediárias ou prolongadas, foi importante para os pacientes que passaram a utilizar uma ou duas aplicações diárias⁽¹⁴⁾.

A insulina é produzida pelas células betas do pâncreas, e ela age por meio de um receptor que está localizado na membrana de células-alvo como fígado, músculos esqueléticos e gordura. O fígado promove armazenamento de glicose e também a diminuição da sua produção, nos músculos e gorduras é onde os transportadores de glicose são estimulados por meio da translocação do GLUT 4⁽¹⁵⁾. A síntese da insulina é estimulada pelo aumento da glicose sérica após as refeições. Suas funções metabólicas são diversas incluindo, a captação de glicose, seguida do aumento da síntese de ácido graxos, proteínas e glicogênio⁽¹⁶⁾.

Um efeito importante da ação da insulina, é que ela facilita a captação celular da glicose por meio da translocação de transportadores de glicose (GLUT), do aparelho de golgi para a membrana plasmática⁽¹¹⁾. É importante saber que a insulina além de ser um hormônio regulador da homeostase da glicose, ela tem um papel pleiotrópico muito amplo⁽¹⁵⁾. Além disso, outro fator importante que está relacionado ao aumento da captação da glicose para as células do músculo esquelético, ocorre através do exercício físico que atua por meio de uma via molecular distinta a da insulina⁽¹⁶⁾. É necessário destacar que a hiperglicemia pode causar problemas graves, como por exemplo aumentar a viscosidade sanguínea, distúrbios difusos de pequenos vasos levando a isquemia e hipóxia nos tecidos cerebrais. Além disso, pode acarretar também em vasoespasmos cerebral⁽¹⁷⁾.

Em vista do que foi mencionado acima, o tratamento com a reposição insulínica é muito importante e pode ser usado como medida de controle no nível glicêmicos para os exames de PET-CT com FDG¹⁸F⁽¹⁴⁾.

Tipos de insulina

Um grande marco na história do diabetes mellitus foi a descoberta da insulina, sendo de extrema importância para o tratamento e sobrevivência dos pacientes. A primeira insulina ficou conhecida como insulina "R" ou insulina regular, devido a sua ação de curta duração, pois exigia três ou quatro aplicações diárias para um bom controle metabólico⁽¹⁴⁾. Na década de 30 devido aos novos estudos e descobertas, foram desenvolvidos através da adição de zinco e protamina, os primeiros preparados de longa ação, o que permitiu prolongar a duração de ação e assim, reduzir o número de aplicações diárias, para apenas uma injeção sem a utilização da insulina "R". Em meados dos anos 50, foram introduzidas a insulina zinco (Lenta) e a protamina neutral de Hagedon (NPH) o que levou a utilização de duas ou mais injeções diárias da NPH e insulina regular. Porém em meados dos anos 90 surge então os análogos de insulina, sendo, comercializado primeiro os análogos de ação rápida e no ano de 2000 surgiram os análogos lentos. Esses análogos apresentam um perfil de ação muito mais próximo da insulina endógena, o que possibilita um menor risco de hipoglicemia e melhora o controle metabólico do paciente.

Quanto a forma de administração da insulina, a única possível é a via parentérica. Recentemente foram criadas expectativas para outras formas de administração da insulina, como por exemplo, pela via inalatória que foi descontinuada e pela via oral ainda em fase de investigação⁽¹⁸⁾.

Transportadores de glicose

Dentre os mecanismos de carreamento da glicose para dentro da célula, destaca-se o transporte de glicose é de extrema importância para o metabolismo celular. Como já se sabe, a glicose é uma fonte de energia predominante para o nosso corpo e cérebro, e sua entrada na célula ocorre por meio de transportadores (GLUTs)⁽¹⁷⁾. Com os avanços de estudos em pesquisas na biologia molecular, novas moléculas são desvendadas. Antes eram considerados apenas cinco tipos de (GLUTs)⁽¹⁹⁾. Hoje são descritos pela literatura uma família de cerca de 14 subtipos de (GLUTs)⁽²⁰⁾.

O transportador de glicose GLUT-1, se encontra na barreira hemato-encefálica e facilita a entrada de glicose no cérebro. Já o GLUT-3 facilita a captação de glicose neuronal. Os neurônios e astrócitos apresentam uma demanda mais forte de glicose quando comparado com outras células do cérebro adulto⁽¹⁷⁾. É importante entender que tanto o GLUT-1 como o GLUT-3 são

responsáveis pelo transporte de glicose ao cérebro. Já o GLUT-2, está presente nas células beta pancreáticas, rins, hepatócitos e mucosa intestinal. É necessário saber que na célula intestinal depois que ocorre a absorção e reabsorção de glicose no rim, é por meio do GLUT-2 que a molécula de glicose vai entrar na circulação. Um problema causado pelo defeito GLUT-2, está relacionado a uma síndrome chamada de Faconi-Bickel, sendo os principais sinais e sintomas: raquitismo, glicosuria, acidose renal e acúmulo de glicogênio hepático⁽¹⁹⁾.

O GLUT-4 é o transportador de glicose chamado de insulino-sensível pois, exerce um papel de proporcionar a captação da glicose insulino-mediada em tecido adiposo e muscular. Lembrando que, esses tecidos expressam especificamente, mas não unicamente a proteína GLUT-4. Nas células em repouso o GLUT-4 está localizado na região intracelular, e representa em adipócitos 95% do conteúdo celular total desse transportador. Então, é através do estímulo insulínico que acontece a movimentação do GLUT-4 desse compartimento, e o seu movimento em direção a membrana plasmática faz com que aumente a captação de glicose, sendo muito importante pois, favorece o controle da homeostase glicêmica em nível tecidual e plasmático, sendo então uma das causas da captação muscular do FDG^{18F} quando o paciente em hiperglicemia⁽²⁰⁾.

A insulina age de formas diferentes nos determinados órgãos, no fígado ela vai inibir a glicogenólise e a gliconeogênese estimulando assim a síntese de glicogênio, já na musculatura esquelética a insulina, vai estimular a captação da glicose e a síntese de glicogênio, enquanto que, no tecido adiposo a insulina vai estimular a captação da glicose reduzindo a liberação de ácidos graxos e síntese de triglicerídeos. Outra importante função da insulina, ela vai estimular a entrada de aminoácido na célula, promovendo a síntese proteica⁽¹⁹⁾.

Pacientes que apresentam doenças crônicas como o diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, ou seja, indivíduos insulino-dependentes, possuem um déficit na variação da captação do FDG-18, molécula de glicose marcada com o Flúor-18. Isso ocorre devido a competição da glicose e do FDG-18 nesses pacientes e a influência da insulina no estímulo da captação muscular. Embora, seja um procedimento simples, é necessário um preparo no momento em que antecede o exame de PET-CT, pois o paciente precisa apresentar uma dieta restritiva de carboidratos e glicose, isso é necessário por que a glicose que o paciente ingere pode interferir com o FDG-18, levando a resultados falso negativo⁽³⁾.

A média dos valores de glicose no sangue, para realização do exame de PET-CT é preconizado pela literatura uma faixa entre 140 e 200 mg- dl, ou seja, um valor baixo de glicose no sangue em jejum terá uma distribuição maior e mais significativa do FDG-18 nas células hipermetabolicamente ativas. Cada hospital ou clínica apresenta uma recomendação diferente para o preparo do exame, alguns com 4-6 horas de jejum e outras com 12 horas de jejum⁽²¹⁾.

Resultados

Esse estudo de revisão bibliográfica teve como objetivo mostrar a variação da captação do FDG-^{18F}, durante a insulino-terapia em exames de PET-CT, e visualizar os problemas que podem acarretar nas imagens. Foram identificados 30 artigos através das bases de dados Pubmed e Scielo. 5 desses artigos foram excluídos por data, 5 foram excluídos por não abordarem sobre o tema proposto, 22 utilizados no desenvolvimento da pesquisa, e apenas 9 para resultados e discussões.

Dentre os 9 artigos utilizados para o desenvolvimento da discussão em 5 deles Lucena⁽¹¹⁾, e Freitas M⁽¹⁶⁾, Dantas⁽¹²⁾, Ferreira⁽¹⁰⁾ e Maraschin⁽⁸⁾ discutem sobre o diabetes mellitus, hiperglicemia e insulino-terapia. Entretanto, 3 artigos Pires⁽¹⁴⁾, Silva⁽¹⁹⁾ e Machado⁽²⁰⁾ discutem sobre os tipos de insulina, início de ação, pico de ação e duração da ação e sobre os transportadores de glicose como mostrado nos quadros 1 e 2.

Tipo de Literatura	Artigos de Revistas ou Jornais	Campos (2011); Dantas (2009); Faria (2011); Ferreira (2011); Freitas (2014); Harp (2016); Junior (2010); Luiz, Monteiro e Batista (2011); Machado, Schaan e Seraphim (2016); Maraschin (2010); Meyts (2016); Ozkan (2014); Paudyal (2008); Pires e Chacara (2008); Robilotta (2006); Sebastianes (2008); Souza (2012); Shi (2016).
	Monografias	Barreto (2016); Lucena (2007); Silva (2005).
	Outros	Ramos, C.D e Junior, J. S (2011)
Língua	Português	Campos (2011); Dantas (2009); Faria (2011); Ferreira (2011); Freitas (2014); Harp (2016); Junior (2010); Luiz, Monteiro e Batista (2011); Machado, Schaan e Seraphim (2016); Maraschin (2010); Meyts (2016); Ozkan (2014); Paudyal (2008); Pires e Chacara (2008); Robilotta (2006); Sebastianes (2008); Souza (2012); Shi (2016); Barreto (2016); Lucena (2007); Silva (2005); Vicente (2012)
	Inglês	Félix- Nicolas Roy (2009).

Quadro 1 Caracterização das fontes bibliográficas selecionadas.

Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração da ação
Regular	30-45 min	1-3 h	5-6 h
NPH	1-2 h	3-6 h	8-10 h
Insulina-Zinco	2-4 h	4-12 h	12-20 h
Análogos			
Lispro	10-15 min	30-90 min	2-3 h
Aspart	15-20 min	40-90 min	3-4 h
Glulisina	10-15 min	30-90 min	2-3 h
Glargina	90 min	pouco	20-24 h
Detemir	90-120 min	pouco	12-20 h

Fonte: Pires e Chacara, 2008

Quadro 2 Tipos de insulina e análogos.

GLUT-1,2,3,4 e 5	Super- expresso em células neoplásicas
GLUT- 1	Tecido fetal e placenta
GLUT-2	Hepatócitos, células intestinais, renais e pancreáticas
GLUT-3	Neurônios
GLUT-4	Cardiomiócitos, músculos estriados e tecido adiposo (captação de glicose insulino-mediada)
GLUT-5	Células do intestino delgado

Fonte: Roy FN et al (ref 22).

Quadro 3 Principais transportadores de glicose e sua distribuição em alguns tecidos.

Roy⁽²²⁾ e colaboradores, abordam sobre um protocolo de padronização na redução da glicemia para analisar a biodistribuição do FDG-¹⁸F e avaliar o seu impacto clínico.

Discussão

O presente estudo relata sobre a variação da captação do FDG-¹⁸F durante o exame de PET-CT em pacientes que apresentam glicose elevada e que precisam fazer uso da insulina. O diabetes mellitus é uma doença que vem crescendo cada vez mais, a pessoa portadora dessa síndrome pode sofrer diversas consequências como uma amputação dos membros, cegueira dentre outros problemas. Além disso, o seu impacto na vida dos pacientes os tornam vulneráveis a outras possíveis comorbidades. O aumento na incidência de pacientes diabéticos e que apresentam co-morbidades oncológicas submetidas ao PET-CT justificam novas alternativa de pesquisa manejo destes pacientes com objetivo de melhorar a sensibilidade do exame e reduzir artefatos oriundos deste quadro: hiperglicemia e FDG-¹⁸F.

Segundo os dados de Ferreira⁽¹⁰⁾, Lucena⁽¹¹⁾ e Dantas⁽¹²⁾ o diabetes mellitus é uma síndrome de comprometimento do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas sendo causada pela ausência de secreção de insulina ou também pela redução da sensibilidade dos tecidos a insulina. Outro fator importante relacionado ao diabetes mellitus é sua relação com a obesidade apontado por Maraschin⁽⁸⁾ e Freitas⁽¹⁶⁾, onde eles abordam como a obesidade interfere na resistência à insulina, e isso acontece devido ao excesso de tecido adiposo juntamente com o consumo elevado de gordura, onde são capazes de sintetizar e ativar proteínas, com ações inflamatórias que vai influenciar na via intracelular da insulina e causar problemas na translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática.

Como já se sabe, o uso da insulina é essencial para os pacientes diabéticos que apresentam glicemia alta, porém, no momento em que antecede o exame de PET-CT é necessário que o paciente apresente uma glicemia estável abaixo de 200mg/dL pois se, a glicemia estiver alterada pode influenciar na captação do FDG-¹⁸F levando a resultados que não se tornam fidedignos. O quadro 1 mostra sobre os tipos de insulina e a sua ação, onde Pires⁽¹⁴⁾, apontam em seu estudo que existem variados tipos de insulinas, a regular, os análogos de insulina de ação rápida, insulinas de ação intermediária, análogos de insulina basal, as pré-misturas e a insulina inalável. Sendo que, cada uma apresenta um tipo de reação, duração e eficácia. A sua conclusão baseada em diversos estudos e experimento é que os análogos de insulina de ação rápida lispro e asparte mostram as propriedades farmacocinética e farmacodinâmica similares, e que a determinam uma vantagem quando comparada com a NPH, na redução de peso dos pacientes. Outro fator importante abordado por Pires⁽¹⁴⁾, é que as dosagens de insulina vão depender de algumas variáveis como idade, peso e comportamento nutricional.

De acordo com o estudo proposto por Machado⁽²⁰⁾, são descritos pela literatura 14 tipos de transportadores de glicose. Silva⁽¹⁹⁾ destaca em seu estudo os cinco mais importantes, sendo eles, GLUT-1,2, 3, 4 e 5. O autor ainda cita que cada um desses GLUTs apresenta funções distintas e que o GLUT-4 é o transportador insulino-dependente, abundante nas membranas celulares dos músculos esqueléticos, cardíacos e tecido adiposo.

Roy⁽²²⁾ et al. discutem em seu estudo sobre os valores alterados de glicemia e como isso pode influenciar na captação do FDG. Pacientes que apresentam uma glicemia maior que (126 mg/dL) podem apresentar uma redução na sensibilidade do estudo com FDG. Entretanto, pacientes diabéticos que possuem uma glicemia abaixo de (180 mg/dL), apresentam uma biodistribuição

adequada do FDG-¹⁸F. Os autores classificaram a variação na biodistribuição do FDG em relação à sua captação muscular em diferentes grupos, identificando pontuações entre 0 e 4, demonstrando, portanto, a variação na sensibilidade do método, com o aumento na captação muscular. Na biodistribuição normal, o paciente é identificado com a pontuação 0. Nos casos onde a biodistribuição apresentou alterações, o paciente com captação suave foi identificado com o valor 1; quando a absorção foi muscular, envolvendo mais de um grupo muscular, obteve pontuação 2; nos casos com absorção muscular difusa de intensidade moderada, a pontuação foi 3; e o paciente que apresentou uma absorção muscular difusa e intensa, resultando em exame não diagnosticado, obteve a pontuação máxima que foi 4 (fig. 1). Abaixo, as imagens mostram um exemplo dessa biodistribuição normal e alterada (fig. 2).

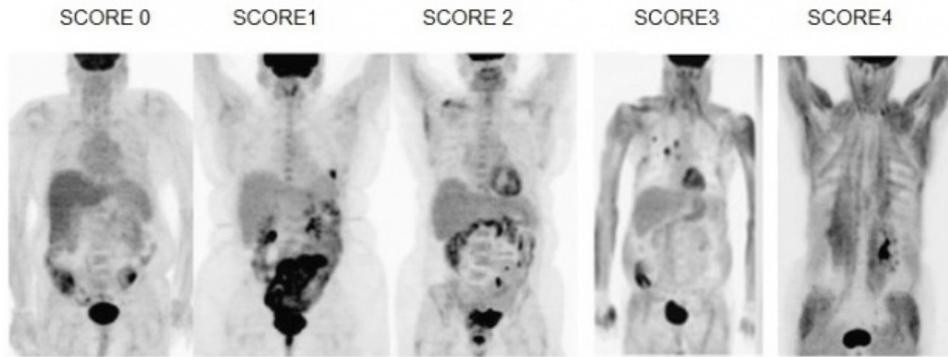


Figura 1 Variação na biodistribuição do FDG em relação à sua captação muscular.

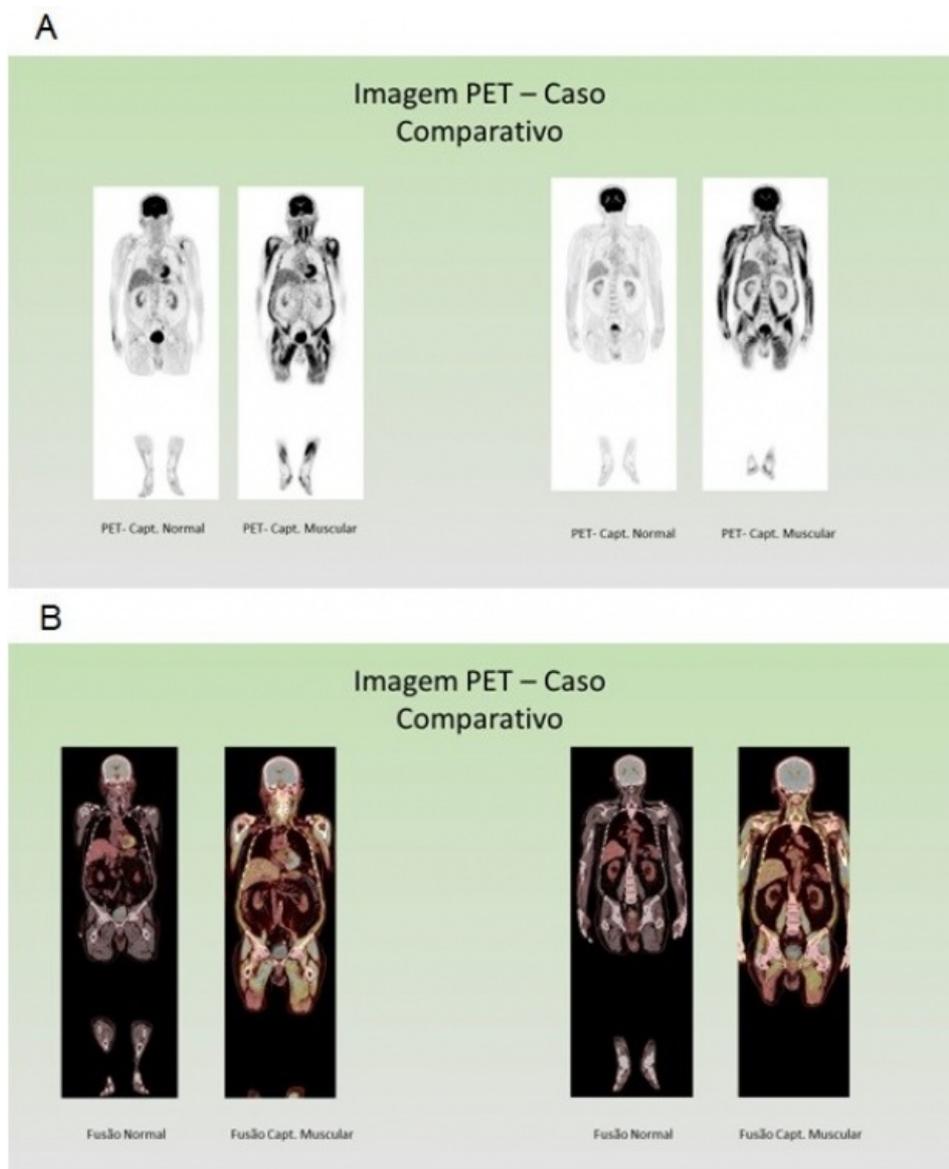


Figura 2 Imagem comparativa. Captação normal vs. captação muscular do FDG por ativação do GLU-4 dependente de insulina. Em A, PET; em B, fusão PET/CT. Fonte: Arquivo próprio dos autores.

Esses pacientes que fizeram o uso de insulina tinham câncer de pulmão, seguido de câncer gastrointestinal, câncer genitourinário e câncer de mama. Diante desse trabalho com os pacientes, Roy⁽²²⁾ chegou a conclusão de que o protocolo proposto de insulina provou ser seguro e eficaz, sendo que 75 % dos pacientes apresentaram uma biodistribuição adequada após o uso da insulina. O único caso de resultado falso-negativo foi atribuído a um paciente que apresentou uma biodistribuição alterada e que foi claramente observado, os outros casos de falso-negativos estavam relacionados aos tipos de câncer que possuíam baixa avidéz com FDG-¹⁸F no caso de leiomiossarcoma moderadamente diferenciado e histiocitose de células de langerhans.

Conclusões

De acordo com esse estudo de revisão bibliográfica, ficam evidentes os fatores que estão relacionados com a biodistribuição do FDG-¹⁸F, e a importância de manter um controle glicêmico nos pacientes diabéticos, tanto em quadros hiperglicêmicos crônicos como agudos. Entretanto a literatura tenha descrito que a hiperglicemia aguda possa interferir mais na captação do tumor. É importante no momento em que antecede o exame de PET-CT o paciente manter uma dieta com baixo teor de carboidratos e manter um nível glicêmico adequado. Compreende-se também que a administração da insulina intravenosa diminui a glicemia a níveis aceitáveis na maioria dos pacientes com câncer, submetidos a um exame de PET-CT, entretanto, o intervalo entre a administração da insulina e aplicação do FDG-¹⁸F devem ser respeitados de acordo com o pico de ação da insulina.

Como há uma tendência populacional de aumento na incidência de doenças crônicas como o diabetes, é possível inferir que exista maior possibilidade de aumento futuro de número de paciente com câncer e que também apresentem diabetes o que irá requerer maiores estudos nestas variantes de sensibilidade da PET quanto ao uso do FDG. Sendo assim, faz-se necessário a realização de um prévio controle da glicemia e o uso da insulina a fim de minimizar uma alteração na biodistribuição do

FDG-¹⁸F.

Vale ressaltar que, os dados publicados sobre o uso da insulina para normalizar a glicemia em pacientes diabéticos que realizam exame de PET-CT são escassos. O aumento na incidência de pacientes diabéticos e que apresentam co-morbidades oncológicas submetidas ao PET-CT justificam novas alternativas de pesquisa no manejo destes pacientes, com objetivo de melhorar a sensibilidade do exame e reduzir artefatos oriundos deste quadro: hiperglicemia e FDG-¹⁸F.

Perspectivas de estudo podem ser consideradas, utilizando diferentes isoformas de insulina na regulação da glicemia em pacientes submetidos ao PET-CT, e estudos experimentais avaliando qual tipo de diabetes (1 ou 2) apresenta maior influência no exame, desta forma, promover a redução na captação muscular pela ativação do GLUT-4. Experimentos com a aplicação de outros análogos de insulina com pico de ação mais curtos podem apresentar-se como uma alternativa variável ao uso da insulina regular.

Referencias

01. Faria D de P, Marques FLN, Yamada AS, Miquelin CA. Avaliação dos custos para realização de controles de qualidade de radiofármacos marcados com [99mTc]tecnécio em serviços de medicina nuclear no Brasil. *Radiol Bras* 2011;44:47-51.
02. Robilotta CC. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2006;20(2-3):134-42.
03. Barreto, A. Artefatos de imagem na Medicina Nuclear influenciados por fatores químicos, biológicos e comportamentais. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2016. Trabalho de conclusão de curso em Biomedicina.
04. Soares Junior J, Fonseca RP, Cerci JJ, et al. Lista de Recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. *Radiol Bras* 2010;43:255-9.
05. Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, et al. Expression of glucose transporters and hexokinase II in cholangiocellular carcinoma compared using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Cancer Sci* 2008;99:260-6.
06. Sebastianes FM, Cerci JJ, Soares Júnior J, et al. Avaliação pré-operatória com PET-18F-FDG de nódulos de tireoide com citologia indeterminada. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:1176-83.
07. Ramos C, Soares J. PET e PET-CT em oncologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2011. p. 496.
08. Maraschin J de F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do diabetes melito. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:40-6.
09. de Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56:275-84.
10. Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arq Bras Ciênc Saúde* 2011;36:182-8.
11. de Silva Lucena JB. Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Em: Centro Universitario das Faculdades Metropolitanas Unidas, editor. São Paulo, 2007; p. 1-74.
12. Dantas JR, Almeida MH, Barone B, et al. Avaliação da função pancreática em pacientes com diabetes melito tipo 1 de acordo com a duração da doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:64-71.
13. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:648-53.
14. Pires AC, Chacra AR. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:268-78.
15. De Meyts P. The insulin receptor and its signal transduction network. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
16. Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Rev Bras Ciênc Mov* 2014;22:139-47.
17. Shi J, Dong B, Mao Y, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget* 2016;7:71052-61.
18. Campos RA. Insulino terapia. *Nascer e Crescer: Revista do Hospital da Criança Maria Pia*. 2011; XX(3):182-184.

19. da Silva CE. Transportadores de glicose: tecidos dependentes e independentes de insulina. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005 [Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/transp_glicose.pdf].
20. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:177-89.
21. Özkan MÖ, Eren MŞ, Göksel S, et al. One patient with two different 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography views. *Int J Diagn Imaging* 2014;1:114-7.
22. Roy FN, Beaulieu S, Boucher L, et al. Impact of intravenous insulin on 18F-FDG PET in diabetic cancer patients. *J Nucl Med* 2009;50:178-83.