

Técnicas para aplicação de FDG-18 na clínica médica oncológica

Ralph Santos Oliveira^{1*} e Ana Maria dos Anjos Carneiro-Leão²

¹Centro Regional de Ciências Nucleares, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Av. Prof. Luiz Freire, 200, 50740-540, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil. ²Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: roliveira@cnen.gov.br

RESUMO. Este artigo proverá a descrição das técnicas disponíveis para preparação de pacientes na realização de exames com FDG-18. O objetivo é formalizar e propor procedimentos a serem seguidos com o paciente de forma a se obter imagens com qualidade. Os resultados demonstram que técnicas de aplicação previamente definidas representam um fator de segurança e qualidade adicionais ao exame, aumentando o conforto e a qualidade de vida do paciente submetido à conduta clínica com uso de FDG-18.

Palavras-chave: PET, FDG-18, oncologia, preparação do paciente, revisão sistemática

ABSTRACT. *Techniques of use of FDG-18 in clinical oncology.* This article provides a description of current patient preparation and imaging techniques. The goal is to formalize and propose procedures to be used with patients, in order to obtain quality images. The results shows that the use of preview tested procedures to the application of FDG-18 represents a extra factor of safety and quality.

Key words: PET, FDG-18, oncology, patient preparation, systematic review

Introdução

Segundo Brix *et al.* (2002), a tomografia por emissão de pósitron (*Positron Emission Tomography* – PET) é uma tecnologia analítica de formação de imagem desenvolvida para usar compostos marcados com radioisótopos emissores de pósitron como moléculas-sonda de forma a captar e mensurar processos bioquímicos dos mamíferos *in vivo*. Ainda de acordo com os autores, o grande escopo de aplicação, a flexibilidade e a sensibilidade da tecnologia PET fazem dela uma das mais poderosas técnicas de imagem molecular atualmente disponíveis (Brix *et al.*, 2002). Tochon-Danguy *et al.* (1999) corroboram a afirmação destes autores e consideram a tomografia por emissão de pósitron a única técnica que oferece a possibilidade de estudar processos biológicos e metabólicos em seres humanos vivos, sem perturbar o sistema que está sendo investigado. Assim, trata-se de uma técnica não-invasiva que fornece medidas exatas, em unidades absolutas, de um traçador biologicamente relevante, marcado com radionuclídeos emissores de pósitron de meia-vida curta.

O princípio da PET (Figura 1) consiste em acompanhar um processo de decaimento, durante o qual o radionuclídeo emite um pósitron. Este, após percorrer uma distância curta (3-5 mm), encontra um elétron solto no ambiente. Estas duas partículas, quando combinadas, sofrem aniquilação, resultando

na emissão, em direções opostas de dois raios-gama de 511 keV. A formação da imagem é baseada na detecção externa desses raios-gama emitidos, uma vez que se sabe que eventos de aniquilação ocorrem com uma frequência de 12 nanosegundos (Tochon-Danguy *et al.*, 1999). Assim, conforme enunciado por Frazee (2004), PET é uma tecnologia médica de formação de imagem, baseada na detecção de dois raios gama de 511 keV, emitidos da aniquilação do pósitron.



Figura 1. Foto de um tomógrafo PET.

Em consonância com os avanços das técnicas de avaliação e medição, assim como com o grande número de processos fisiológicos, bioquímicos, farmacológicos, biológicos entre outros, em estudo, o uso da tecnologia PET pode ajudar a desvendar funções-chave, com a vantagem de poder ser usado em diversas condições de estímulos. Um fator que corrobora seu crescimento é a pesquisa farmacêutica de novas drogas diagnósticas para uso em PET (Brix

et al., 2002). Ressalta-se que a tecnologia PET, combinada com radiomarcadores (radiofármacos) eficazes, tem fornecido novas informações sobre o mecanismo das drogas no organismo, assim como sua distribuição e cinética (Finn, 1999).

De acordo com Jones (1982), já se discutia a grande aplicação da tecnologia PET desde o início da década de 80. Contudo, baseado na literatura disponível, no desenvolvimento dos radiofármacos e no valor de implantação, na época, esta foi considerada uma técnica fadada ao fracasso. Todavia, Meyer *et al.* (1995) afirmam que o uso da tecnologia PET se firmou no cenário mundial, juntamente com o arcabouço legal constituído, fato comprovado com a quantidade de exames PET realizados, estimado em 400.000 procedimentos ano⁻¹ só na Europa.

A capacidade de se produzirem compostos radiomarcados associada ao desenvolvimento significativo da tecnologia de detecção de radiação permitiram mudança no escopo e o crescimento do potencial de aplicação de radionuclídeos na medicina. Atualmente, a maioria dos estudos clínicos e das condutas clínicas que utilizam PET, para a avaliação do metabolismo tumoral, são feitas utilizando análogos da glicose e/ou aminoácidos radiomarcados (Finn, 1999).

O uso da tomografia por emissão de pósitron tem crescido enormemente, principalmente nas últimas duas décadas. Esta afirmação pode ser facilmente corroborada pelo crescente número de instalações PET assim como dos procedimentos clínicos utilizando esta tecnologia, particularmente os procedimentos em oncologia, cardiologia e neurologia (Reske *et al.*, 1996; Kuwert *et al.*, 1998; Hellwig *et al.*, 2001; Franzius *et al.*, 2001; Reske e Kotzerke, 2001; Morel, 2006; Wooldrige, 2007; Baranowska-Kortylewicz, 2007; Ekberg *et al.*, 2007; Lindsay *et al.*, 2007).

Desde a década de 70, uma quantidade enorme de fármacos radiomarcados com núclídeos para PET vem sendo estudada e desenvolvida, entretanto somente um número restrito tem aceitação clínica (Garnet *et al.*, 1978; Fowler *et al.*, 1999). Embora os isótopos emissores de pósitron incluam carbono-11, nitrogênio-13, oxigênio-15 e fluoreto-18, e uma grande quantidade de compostos potencialmente úteis tenham sido desenvolvidos nas últimas três décadas; somente um número limitado destes radiofármacos tiveram seu uso confirmado (Brix *et al.*, 2002). Dentre todos os radiofármacos utilizados em PET, o FDG-18 é sobremaneira o mais importante e o mais utilizado em toda a clínica médica (Tewson, 1989). Em virtude do crescimento da tecnologia PET e, conseqüentemente, do uso do

FDG-18 de maneira geral e em maior escala que os demais radiofármacos, uma regulamentação específica é requerida. Esta regulamentação deve estar apoiada no tripé segurança, eficácia e qualidade (Finn, 1999). Com o passar do tempo, a PET passou a ser largamente utilizada para a detecção de tumores e metástases e na monitorização da resposta ao tratamento (Smith, 1998; Sasaki, 1998). Isso levou conseqüentemente ao aumento do uso de FDG-18 (Fluor-desoxi-glicose-18), que passou a ser o principal radiofármaco (Figura 2) usado em combinação com a PET, sendo considerado atualmente o padrão ouro.

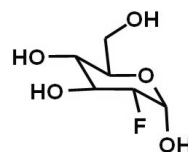


Figura 2. Estrutura molecular do FDG-18.

A demanda do uso da tecnologia PET como ferramenta na conduta clínica é crescente. As técnicas para o desempenho dos *scans* PET são variadas e tendem a continuar mudando, de acordo com o aumento da prática e do escopo de modalidades desenvolvidas. Uma das premissas principais é realizar o exame PET da maneira mais confortável e não-invasiva possível para o paciente. Esta premissa deve estar sempre apoiada em duas outras premissas: acurácia do método e alta qualidade de imagens obtidas (Hamble e Lowe, 2003).

Metodologia

Análise *in locu* e elementos da revisão sistemática foram utilizados na realização desse trabalho. Dentre os diversos critérios da revisão sistemática utilizado foi realizado um coorte dos últimos 20 anos nos principais banco de dados dentre eles: MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts and Science Citation Index usando os unitermos “radiopharmaceuticals/ techniques of use”, “radiopharmaceuticals/oncology” e vários outros. A pesquisa foi suplementada com livros textos em especial os Fundamentos Farmacológico-Clínicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Resultados e discussão

Técnica para aplicação de FDG-18 em PET

De acordo com Hamble e Lowe (2003), a programação de um exame FDG-PET deve ser bem feita e seguir um rigoroso esquema, para tanto deve se proceder a uma anamnese cuidadosa e detalhada.

Dentre as diversas informações que devem ser coletadas durante a anamnese pré-exame, algumas questões se destacam por ter influência direta sobre a qualidade do resultado do exame, estas informações prioritárias encontram-se explicitadas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais averiguações a serem realizadas antes da aplicação de FDG-18 para PET.

1- histórico de diabetes; quadro de diabetes;	8- anestesia geral;
2- gravidez;	9- resultados de exames anteriores;
3- aleitamento;	10- resultados de biópsia;
4- peso corpóreo;	11- uso de quimioterapia;
5- tolerância ao tratamento;	12- uso de radioterapia;
6- necessidade de relaxamento;	13- uso de outra medicação.
7- sedação consciente;	

Coleman (1998) alerta que pacientes tolerantes à glicose ou diabéticos devem ser monitorados no dia posterior ao exame. Este acompanhamento deve garantir que o paciente atinja níveis glicêmicos menores ou iguais a 150 mg dL^{-1} . Ainda de acordo com autor, pacientes diabéticos devem continuar a fazer uso de sua medicação de rotina, como a insulina, desde que, para isso, mantenham um intervalo mínimo de duas horas de antecedência à hora do exame; assim, não haverá comprometimento do procedimento. Caso a insulina seja ministrada em um intervalo menor que duas horas ou o paciente faça uso de insulina de longa duração, é recomendado monitorização dos níveis plasmáticos da insulina antes da realização do exame, pois, quando administrada, a insulina promove aumento na captura da glicose (responsável pelo transporte do radionuclídeo) pelo tecido, em especial o muscular, acarretando diminuição da captura do radiofármaco pelo tecido tumoral (Coleman, 1998). Contudo, observações recentes realizadas por Niederkhor e Quon (2007) comprovaram que a insulina glargina não causa efeito pronunciado sobre a captura da glicose pelo tecido tumoral e, desta forma, não interfere no resultado final do exame.

No caso de mulher, em idade fértil ou comprovadamente grávida, a realização do exame FDG-PET deve ser uma escolha tomada entre a paciente e seu médico. Neste ponto, de acordo com Hamble e Lowe (2003), deve ser verificada a necessidade, o risco, o período de gravidez e o benefício. No caso de mulheres que estejam amamentando, é desaconselhada a amamentação por um período de 24 horas após a realização do exame FDG-PET, uma vez que há acúmulo no leite materno de FDG-18, após a realização do procedimento.

Pacientes claustrofóbicos, nervosos ou

pediátricos podem requerer um tipo de tratamento especial antes da realização do exame, como o uso de medicamentos relaxantes ou sedação consciente, podendo chegar à anestesia geral (Hamble e Lowe, 2003). Isto precisa ser averiguado anteriormente pela anamnese, para que as providências necessárias sejam tomadas no dia de realização do exame.

Em relação à hidratação, há várias indicações quanto à quantidade de água a ser ingerida, antes e após a realização do exame; em termos gerais, os valores variam de 1.418 mL no dia anterior ao procedimento e 709 mL ou mais no dia do exame. Entretanto, o consenso diz que deve se tomar água continuamente após a realização do exame, porque a ingestão de água reduz a absorção de radiação pela bexiga, considerada órgão crítico (Dowd *et al.*, 1991).

Cook *et al.* (1999) não recomendam a prática de exercício extenuante no dia de realização do exame, assim como alerta para pacientes que estejam tossindo, espirrando ou que se remexam com frequência, uma vez que estes fatores alteram a taxa de captura de glicose pelo tecido tumoral por causa de mudanças na ventilação, na contratatura muscular e no grau de excitabilidade cerebral, prejudicando o resultado e a qualidade final do exame realizado.

A realização do exame em um ambiente calmo e relaxante pode ser um fator decisivo no resultado final. Assim, o uso de relaxantes musculares principalmente diazepam, que além de miorrelaxante tem ação sedativa, tem se mostrado necessário (Dowd *et al.*, 1991; Gordon *et al.*, 1997; Coleman, 1998). Contudo, casos extremos podem requerer o uso de anestésicos mais potentes.

Várias recomendações têm sido feitas quanto à alimentação antes do exame, entretanto nenhuma delas tem comprovação científica. A maioria dessas observações se baseia fortemente na prática médica. Dentre as indicações consensuais, tem-se a abstenção da cafeína e da nicotina horas antes do exame, isto é resultado do aumento da estimulação cardíaca e miocárdica de captura de glicose por essas substâncias, que prejudicam a realização do exame (Hamble e Lowe, 2003). Estudos recentes como o de Schroeder *et al.* (2007) demonstraram que o fumo tem forte efeito sobre a biodistribuição do FDG-18 e, portanto, preponderante incidência negativa no resultado final do exame. Este efeito deve-se primariamente a uma alteração na ventilação e secundariamente no metabolismo. Embora não haja protocolos clínicos definidos, sugere-se não fumar horas antes (4 horas) da realização do exame, principalmente se o exame PET ou PET/CT for destinado à detecção de focos inflamatórios em que

o efeito é mais pronunciado.

A excreção do FDG-18 faz-se exclusivamente por via renal. A utilização de diuréticos deve ser feita durante a realização do exame e depois deste, de forma a melhorar o desempenho de excreção do fármaco. Em alguns casos, em virtude das facilidades, é recomendado o uso do cateterismo (Sandler *et al.*, 1995; Gordon *et al.*, 1997; Cook *et al.*, 1999). Nota-se, todavia, que o uso de diuréticos antes da realização do exame pode afetar o seu resultado final. Estudos demonstraram que o uso da espironolactona interfere na captura (diminui a captura) do I-131-metilnorcolesterol pela glândula adrenal (Fischer *et al.*, 1982; Hladik *et al. apud* Hladik *et al.*, 1987; Khafagi *et al.*, 1991), uma vez que a espironolactona deflagra a síntese de colesterol plasmático. Embora não haja estudos específicos para FDG-18, recomenda-se a não-ingestão de diuréticos antes da realização do exame, salvo os casos necessários, em que a bexiga (cheia) possa interferir na qualidade do procedimento; neste caso, o uso de diuréticos de alça, como a furosemida, são requeridos.

Quanto ao posicionamento corporal do paciente para o recebimento da dose de FDG-18 para o exame, algumas recomendações são feitas: i) o paciente deve estar posicionado na cama, ou em uma cadeira reclinada; ii) o paciente deve se sentir confortável; iii) o técnico que aplicará também deve estar confortável com a posição do paciente (Hamble e Lowe, 2003). Em relação à via de administração, a via intravenosa é a mais utilizada e recomendada, entretanto, deve-se atentar para o local de aplicação escolhido de acordo com o histórico do paciente, e de modo a evitar acessos a linfonodos e infiltração em áreas doentes (Coleman, 1998; Cook *et al.*, 1999).

Um ponto relevante a ser considerado, no exame FDG-PET, é quando da varredura cerebral (*cerebral scan*). Neste tipo de exame, o paciente não deve sofrer nenhum tipo de estimulação neurológica durante sua realização. Para tanto, recomenda-se que o paciente seja colocado em um ambiente escuro e em repouso (deitado) (Hamble e Lowe, 2003). A captura de FDG-18 pelo tecido cerebral se dá de maneira mais rápida, quando comparada aos outros tecidos e, portanto atenção especial deve ser dada a esse procedimento e aos preparativos pré-exames.

Algumas recomendações gerais são sugeridas para um bom procedimento clínico na realização de exames PET, PET/CT utilizando FDG-18. Antes da realização do exame, o paciente deve estar com a bexiga vazia, atentando-se para o fato de a bexiga ser um órgão crítico. Assim como a bexiga, a bolsa de colostomia (quando for o caso) também deve estar

vazia. Um outro ponto que a que se deve atentar é no tocante às fraldas. Todo paciente que faz uso de fralda (geriátrica ou infantil) deve tê-la trocada. Este procedimento além de proporcionar mais conforto ao paciente, permite que este fique em posição mais adequada para a realização do exame. Se for o caso de o paciente realizar o exame com vestimentas não-hospitalares, devem-se esvaziar todos os bolsos (chaves, carteiras entre outros objetos), assim, além de propiciar conforto, também se evita qualquer tipo de interferência mecânica ou física com o aparelho (PET ou PET/CT *scanner*). É recomendado, ainda, que se removam os curativos (quando possível), principalmente o do local de aplicação do fármaco (FDG-18). O não-cumprimento desses ritos podem prejudicar o exame de forma direta (Hamble e Lowe, 2003). Todos esses cuidados devem ser observados de maneira rigorosa e humanística, na tentativa de propiciar conforto ao paciente, assim como maior acurácia e qualidade ao procedimento clínico realizado.

Conclusão

O crescente aumento no número de procedimentos utilizando a tomografia por emissão de pósitron, em especial o PET/CT, requer procedimentos clínicos definidos. Não obstante, o cuidado ao paciente tem sido alvo de grande especulação e motivo de mudança na conduta semiológica nos últimos anos. Ações vêm sendo tomadas de forma a se obter o melhor nível de satisfação possível, por meio do uso de técnicas e medicamentos cada vez mais avançados.

A atenção ao paciente, o uso de técnicas apropriadas e uma equipe de medicina nuclear preparada e treinada para a realização do exame deixam de ser um requinte da técnica e passam a ser obrigatórios, pois as mínimas interferências têm se mostrado fatores preponderantes na obtenção de resultados inadequados e de baixa qualidade.

Referências

- BARANOWSKA-KORTYLEWICZ, J. Radioactive drugs in drug development research: quality assurance issues. *Mini Rev. Med. Chem.*, Sharjah, v. 7, p. 231-244, 2007.
- BRIX, G. *et al.* A survey of PET activity in Germany during 1999. *Eur. J. Nucl. Med.*, Vienna, v. 29, n. 8, p. 1091-1097, 2002.
- COLEMAN, R.E. Clinical PET in oncology. *Clin. Posit. Imaging*, Amsterdam, v. 1, n. 1, p. 15-30, 1998.
- COOK, G.J. *et al.* Normal variants, artifacts and interpretative pitfalls in pet imaging with 18-fluoro-deoxyglucose and carbon-11-methionine. *Eur. J. Nucl. Med.*, Vienna, v. 26, p. 1363-1378, 1999.

- DOWD, M.T. *et al.* Radiation dose to the bladder wall from 2-[18-f] fluoro-deoxy-D-glucose in adult humans. *J. Nucl. Med.*, Reston, v. 32, p. 707-712, 1991.
- EKBERG, T. *et al.* Clinical impact of positron emission tomography (PET) with (18f) fluorodeoxyglucose (FDG) in head and neck tumours. *Acta Oto-Laryngol.*, London, v. 127, p. 186-193, 2007.
- FINN, R.D. The search for consistency in the manufacture of PET radiopharmaceuticals. *Ann. Nucl. Med.*, Tokyo, v. 13, n. 6, p. 379-382, 1999.
- FISCHER, M. *et al.* Adrenal scintigraphy in primary aldosteronism. Spironolactona as a cause of incorrect classification between adenoma and hyperplasia. *Eur. J. Nucl. Med.*, Vienna, v. 7, p. 222-224, 1982.
- FOWLER, J.S. *et al.* PET and drug research and development. *J. Nucl. Med.*, Reston, n. 40, p. 1154-1163, 1999.
- FRANZIUS, C. *et al.* Klinische wertigkeit der positronenemissionstomographie (PET) in der diagnostik der knochen-und weichteiltumore. *Der Chirurg*, Heidelberg, v. 72, p. 1071-1077, 2001.
- FRAZEE, D. Positron emission tomography: a technology assessment of PET imaging – past, present, and future. *Radiol. Manage.*, Scotssdale, v. 26, p. 38-43, 2004.
- GARNET, E.S. *et al.* [18F]fluoro-dopa, an analogue of dopa and its use in direct external measurements of storage, degradation and turnover of intracerebraldopamine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Washington, D.C., v. 75, p. 464-467, 1978.
- GORDON, B.A. *et al.* Whole-body positron emission tomography; normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR*, College Park, v. 169, p. 1675-1680, 1997.
- HAMBLE, S.M.; LOWE, V.J. Clinical 18f-FDG oncology patient preparation techniques. *J. Nucl. Med. Technol.*, Reston, v. 31, n. 1, p. 3-10, 2003.
- HELLWIG, D. *et al.* Metaanalyse zum stellenwert der poitronen-emissions-tomographie mit f-18-fluorodesoxyglukose (FGD-PET) dei lungentumorem. *Pneumologie*, Amsterdam, v. 55, p. 367-377, 2001.
- HLADIK, W.B. *et al.* *Study KT, essentials of nuclear medicine science*. New York: Williams and Wilkins, 1987.
- JONES, T. *The application of positron-emission tomography in computed emission tomography*. New York: Oxford Press, 1982.
- KHAFAGI, F.A. *et al.* The adrenal gland. In: MAISEY, M.N. *et al.* (Ed.). *Clinical nuclear medicine*. 2nd ed. London: Chapman and Hall Medical, 1991. p. 271-291.
- KUWERT, T. *et al.* Klinische wertigkeit der positronen-emissions-tomographie (PET) in der neuromedizin. *Der Nervenarzt*, Lausanne, v. 69, p. 1045-1060, 1998.
- LINDSAY, M. *et al.* The national oncology pet registry: expanded Medicare coverage for pet under coverage with evidence development. *AJR*, College Park, v. 188, p. 1109-1113, 2007.
- MEYER, G.J. *et al.* PET radiopharmaceuticals in Europe: current use an data relevant for the formulation of summaries of product characteristics (SPCs). *Eur. J. Nucl. Med.*, Vienna, v. 22, p. 1420-1432, 1995.
- MOREL, O. La tomographie par émission de positons au FDG. *Rev. Infirm.*, Paris, v. 124, p. 41, 2006.
- NIEDERKOHHR, R.D.; QUON, A. No apparent alteration of f-18 fdg biodistribution when injected shortly after insulin glargine. *Clin. Nucl. Med.*, Philadelphia, v. 32, p. 302-303, 2007.
- RESKE, S.N. *et al.* Klinische wertigkeit der positronen-emissions-tomographie (PET) bei onkologischen fragestellungen:ergebnisse einer interdisziplinarem konsensuskonferenz. *Nuklearmedizin*, Munich, v. 35, p. 42-52, 1996.
- RESKE, S.N.; KOTZERKE, J. FDG-PET for clinical use. *Eur. J. Nucl. Med.*, Vienna, v. 28, p. 1707-1723, 2001.
- SANDLER, M.P. *et al.* *Diagnostic nuclear medicine*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
- SASAKI, Y. Status of positron emission tomography in Japan. *Clin. Posit. Imaging*, Amsterdam, n. 1, p. 95-99, 1998.
- SCHROEDER, T. *et al.* Pet imaging of regional 18-f-fdg uptake and lung function after cigarette smoke inhalation. *J. Nucl. Med.*, Reston, v. 48, p. 413-419, 2007.
- SMITH, T. FDG uptake, tumor characteristics and response to therapy: a review. *Nucl. Med. Commun.*, London, n. 19, p. 97-105, 1998.
- TEWSON, T.J. Procedures, pitfalls and solutions in the production of [f-18]-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose: a paradigm in the routine synthesis of fluorine-18 radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Biol.*, Dordrecht, v. 16, p. 533-561, 1989.
- TOCHON-DANGUY, H.J. *et al.* Positron emission tomography: radioisotope and radiopharmaceutical production. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, Adelaide, v. 22, n. 4, p. 136-144, 1999.
- WOOLDRIGE, J.E. Can a positive positron emission tomography scan be positive news? *Leuk. Lymph.*, Amsterdam, v. 48, p. 227-228, 2007.

Received on May 14, 2007.

Accepted on August 03, 2007