ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA
Setembro-Dezembro 2021 | Vol 33 nº 3 | 19-23

Normas de Orientação / Guidelines

Tomografia por Emissão de Positrões com [18F]-FDG e Diabetes Mellitus – Protocolo de Abordagem

Positron Emission Tomography with [18F]-FDG and Diabetes Mellitus – Practical Guidance

Diana Borges Duarte[1], Liliana Violante[2], Isabel Torres[3], Hugo Duarte[2]

[1]Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal
[2]Serviço de Medicina Nuclear – Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, Portugal
[3]Serviço de Endocrinologia - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, Portugal

Correspondência

Diana Borges Duarte
Centro Hospitalar e Universitário do Porto
Serviço de Endocrinologia
Largo Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
e-mail: diana.sbduarte@gmail.com

Recebido: 21/05/2021
Aceite: 28/09/2021
Publicado: 13/01/2022

Resumo

As recomendações atuais para a preparação das pessoas com diabetes submetidas a PET-[18F]FDG foram publicadas por várias sociedades científicas. A revisão elaborada não tem como objetivo substituí-las, mas sim fornecer informações adicionais e sugerir um protocolo de preparação e abordagem do paciente adequado à terapêutica hipoglicemiante em curso.

Palavras-chave

Diabetes mellitus; PET-[18F]FDG; Insulina; Terapêutica hipoglicemiante.

Abstract

Current recommendations for [18F]FDG-PET scan patient preparation have been published by various societies. The following discussion is not an in-depth review of the current guidelines nor meant to replace them, but rather to provide additional background and suggestions on how to manage patient preparation based on their diabetes therapy.

Keywords

Diabetes mellitus; [18F]FDG-PET; Insulin; Diabetes therapy.

Introdução

A tomografia por emissão de positrões (PET) é comummente usada no estadiamento e monitorização terapêutica de várias neoplasias.[1] A estrutura química da 18F-fluor-2-deoxi-2-D-glucose ([18F]FDG) é similar à da glicose, diferindo na marcação de um átomo de carbono com um radioisótopo de [18F].[2] A glicose é transportada por transportadores de membrana específicos de glicose (GLUT) para o citoplasma, local onde é fosforilada pela hexocinase a glucose-6-fosfato e subsequentemente metabolizada. A FDG entra nas células pelo mesmo mecanismo e é fosforilada pela hexocinase, mas não é substrato para ulterior ação enzimática com consequente acumulação intracelular.[3]

O uso da FDG baseia-se no fenómeno de glicólise aeróbica designado de "Efeito de Warburg".[4] O incremento na taxa de glicólise das células neoplásicas está associado ao índice proliferativo, à neovascularização, ao aumento de expressão de GLUT e glucocinase com consequente aumento de captação e concentração de [18F]FDG.[3]

A biodistribuição de [18F]FDG em humanos reflete a expressão de GLUTs; no estado euglicémico, vários órgãos e sistemas apresentam uma captação fisiológica de [18F]FDG, nomeadamente o cérebro, o fígado, o miocárdio e o sistema urinário.[5]

Numerosas condições clínicas podem afetar a captação de [18F]FDG pelos tecidos, sendo a mais importante a hiperglicemia, quer pela competição direta da glicose com [18F]FDG, como pela consequente hiperinsulinemia com sobreexpressão de GLUT-4 e maior captação fisiológica do músculo esquelético e cardíaco privando a sua acumulação nas células neoplásicas (com risco de falsos negativos).[6] Os níveis de glicose plasmática podem ainda afetar o Standard Uptake Value (SUV) das lesões tumorais e/ou de órgãos usados como referência como é o caso do fígado.[7]

As recomendações atuais para a preparação das pessoas com diabetes submetidas a PET-[18F]FDG foram desenvolvidas no passado.[8,9] No entanto, o crescente número de terapêuticas hipoglicemiantes e as novas formulações insulínicas aumentaram a complexidade da preparação destes doentes.

Após revisão da literatura, recomendações e consensos publicados,[6,8-14] foi elaborada uma proposta de protocolo para otimizar a abordagem e preparação de pacientes com diabetes.

I. Considerações Gerais

1. O exame deve ser agendado para o início da manhã.
2. A partir da meia-noite do dia do exame, o doente deve manter-se em jejum (exceto água) e toma apenas a medicação não dirigida à diabetes.
3. Nas 24h prévias à realização do exame não devem ser ingeridos alimentos, bebidas açucaradas ou bebidas alcoólicas nem realizado exercício físico ou trabalho que exija força muscular intensa.
4. Deve ser recomendado aos doentes que "simulem" na semana prévia à realização do estudo PET/FDG o jejum e alterações terapêuticas necessárias para o exame. Se glicemia em jejum >200mg/dL devem contactar o médico assistente para ajuste de terapêutica.
5. Após completar o exame, o doente deve ingerir uma refeição.

II. Preparação para o exame

A. Recomendações para doentes sob terapêutica hipoglicemiante oral exclusiva (tabela 1)

B. Recomendações para doentes sob insulinoterapia (tabela 2 e 3)

C. Recomendações para doentes com diabetes tipo 1

Noções fundamentais

Os doentes com diabetes tipo 1 (ausência total de secreção endógena de insulina) estão habitualmente medicados com esquema de insulinoterapia basal-bólus. Este esquema visa mimetizar o mecanismo fisiológico da secreção pancreática de insulina, composto por:

- Secreção basal (em jejum): insulina secretada em ciclos pulsáteis e circadianos; a quantidade de insulina libertada é variável e relacionada com o índice de massa corporal (e insulinorresistência) e com a glicemia em jejum.
- Secreção estimulada (pós-prandial/carga de glicose
  - o Fase precoce/aguda (curta duração): quantidade de insulina secretada é dependente da magnitude da elevação de glicemia.
  - o Fase tardia (prolongada): secreção em resposta à "carga de glicose" absorvida.[16]

Na prática, a terapêutica passa por:

1. Múltiplas administrações diárias

Administração subcutânea de 2 tipos de insulina:

- *Insulina basal*: insulina de ação lenta (tabela 3)
  - o Administrada 1-2x vezes por dia (dose fixa)
- *Insulina prandial e de correção*: insulina de ação ultra-rápida ou rápida (tabela 3)
  - o Administrada antes de cada refeição (bólus prandial) – mediante os hidratos de carbono consumidos e relação insulina:hidratos de carbono$^{\Delta}$, calculada pelo endocrinologista assistente.
  - o Administrada para correção de hiperglicemia (bólus de correção) – mediante fator de sensibilidade*, calculado pelo endocrinologista assistente.

Tabela 1 – Recomendações para doentes sob terapêutica hipoglicemiante oral exclusiva propostos para [^{18}F]-FDG PET

Fármaco	Evidência	Atuação recomendada
Nateglinida	Secretagogo (duração de ação inferior a 24h)	Omite toma no dia prévio e no dia do exame (retoma no dia seguinte)
Glipizida		
Gliclazida libertação imediata		
Gliclazida libertação prolongada ou modificada	Secretagogo (duração de ação superior a 24h)	Omite toma nos 2 dias antes e no dia do exame (retoma no dia seguinte)
Glibenclamida		
Glimepirida		
Metformina	Pode interferir na absorção entérica de glicose	Suspender nas 48h antes e no dia do exame se: •tumor/metastização gastrointestinal •captação intestinal aumentada de [^{18}F]FDG em exame prévio (retoma no dia seguinte)
Pioglitazona	Evidência preliminar sugere que pode aumentar a captação de ^{18}F-FDG nas lesões tumorais[16]	Manter terapêutica como habitual
Acarbose	Sem evidência contra a manutenção de terapêutica	Manter terapêutica como habitual
Linagliptina Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Alogliptina		
Empaglifozina Dapaglifozina Ertuglifozina		
Liraglutido Dulaglutido Semaglutino		

Tabela 2 – Recomendações para doentes sob insulinoterapia propostos para [^{18}F]-FDG PET

Insulina	Horário de administração habitual	Atuação Recomendada
Insulina de ação lenta	Noite	Administrar como habitual
Insulina de ação intermédia Insulina pré-mistura	Manhã/tarde	Administrar apenas após o exame
Insulina de ação ultrarrápida Insulina de ação rápida Insulina regular	Administrar como habitual na véspera do exame No dia do exame: • Omitir a administração da refeição que não realiza porque está em jejum • Se exame agendado para a tarde, pode tomar o pequeno-almoço e administrar insulina (desde que intervalo superior a 3-6h* entre a administração da insulina e a de [^{18}F]FDG)	

*mediante duração da ação da insulina (consultar tabela 3)

2. Sistema de perfusão contínua de glicose ("bomba de insulina")

Este sistema usa apenas insulina de ação rápida ou ultrarrápida (tabela 3) e administra insulina subcutânea através de um cateter (não metálico) colocado mais frequentemente na região abdominal, lombar ou glútea.

- *Insulina basal*: o sistema administra, automaticamente, a cada hora, um débito variável de insulina, calculado

ΔRelação insulina: hidratos de carbono: quantidade de hidratos de carbono (em gramas) metabolizada por uma unidade de insulina ação rápida/ultrarrápida. ***Fator de sensibilidade**: valor de glicemia que é diminuído por cada unidade de insulina (ex: 1:50→ 1u de insulina de ação rápida/ultrarrápida diminui 50mg/dL na glicemia)

Tabela 3 – Tipos de insulina disponíveis no mercado

Fármaco (nomes comerciais comuns)	Duração de ação
Insulina de ação lenta	
Degludec (*Tresiba*)	até 42h
Glargina (*Lantus, Abasaglar, Semglee, Toujeo*)	24h
Detemir (*Levemir*)	até~20h$
Insulina de ação intermédia	
Insulina humana isofânica (*Humulin NPH, Insulatard,Insuman Basal*)	12-18h
Insulina regular	
Actrapid, Humulin, Insuman Rapid	6h
Insulina de ação rápida(análogos)	
Lispro (*Humalog*)	~4h
Glulisina (*Apidra*)	~4h
Aspártica (*NovoRapid*)	~4h
Insulina de ação ultrarrápida	
Fiasp	~3h
Lyumjev	~3h
Insulina pré-mistura (ação rápida ou humana +isofânica)$	
Humalog Mix50	12-18h
NovoMix30	
Humulin M3	
Mixtard 30	
Insuman Comb25	
Humalog Mix25	

# duração é dose-dependente (frequentemente administrada de forma bidiária)
$ algarismo no nome comercial corresponde a percentagem de insulina de ação rápida ou humana da pré-mistura; a duração é determinada pelo componente isofânico

pelo Endocrinologista. O utilizador pode reduzir ou incrementar este débito por um período de tempo personalizável (basal temporária)

- *Insulina prandial e de correção*: administrada, por ordem do utilizador, respetivamente mediante os hidratos de carbono e glicemia introduzidos no sistema pelo próprio. O sistema calcula a dose de insulina a administrar mediante estes inputs e o fator de sensibilidade e relação insulina: hidratos de carbono, programados na bomba pelo endocrinologista.

Nota importante: Contrariamente aos esquemas de múltiplas administrações diárias, quando o sistema de perfusão contínua de glicose é suspenso, o doente fica sem insulina basal e predisposto a eventos de cetoacidose diabética.

Procedimento pré-exame

- Doente sob múltiplas administrações diárias de insulina: seguir recomendações para doentes sob insulinoterapia (tabela 2)
- Doente com bomba de insulina:
  - Manter em modo basal até à hora do exame; o doente deve suspender e desconectar a bomba antes de entrar para o aparelho.
  - Se exame prévio com alteração da habitual biodistribuição do radiofármaco: pedir ao doente para instituir basal temporária a 50% com início 2 horas antes da administração do radiofármaco
  - A bomba não deve ser suspensa mais do que uma hora, no total.

D. Recomendações para situações excecionais

- Doentes sob perfusão endovenosa contínua de insulina: preferencialmente, o exame deve ser adiado; se urgente, a perfusão endovenosa deve ser suspensa 90-120min antes da administração do radiofármaco. Contatar Endocrinologia.
- Doentes sob fluidoterapia endovenosa com glicose ou sob nutrição parentérica: deve ser descontinuada pelo menos 4h antes da administração do radiofármaco.

III. Abordagem da hiperglicemia (>200mg/dL)

No Serviço de Medicina Nuclear, as canetas de insulina usadas para correção de hiperglicemia (lispro, glulisina ou aspártica) devem ser conservadas no frigorífico até à primeira utilização. Após a primeira utilização devem ser conservadas à temperatura ambiente, em local seco e sem significativa flutuação de temperatura (a administração de insulina fria atrasa a absorção e, consequentemente, o seu efeito hipoglicémico). Depois de utilizada, a validade da caneta de insulina é de 30 dias.

Perante glicemia>200mg/dL documentada à admissão no serviço de Medicina Nuclear, os seguintes procedimentos podem ser adotados:

- Adiamento de exame, com indicação para contatar o médico assistente para ajuste de medicação antidiabética.
- Hidratar, com reavaliação de glicemia a cada 30min: recomendado para glicemias ligeiramente acima do alvo (200-225mg/dL)

- Correção com insulina de ação ultrarrápida/rápida subcutânea.

Caso se opte pela última alternativa, a correção deve ser orientada pelos algoritmos 1 e 2. Nos doentes sob bomba de insulina, deve ser solicitado ao doente a realização de um bólus de correção, mediante os parâmetros pré-definidos do sistema de perfusão.

Deve ser avaliada e registada glicemia capilar a cada 30minutos. A administração do radiofármaco deve aguardar no mínimo 3 horas (no caso das insulinas de ação ultrarrápida) ou 4 horas (no caso das insulinas de ação rápida) após a hora de injeção subcutânea de insulina.

Algoritmo 1 – Esquema de correção de hiperglicemia para doentes sob terapêutica hipoglicemiante oral exclusiva e sem obesidade

Doentes sob terapêutica hipoglicemiante oral exclusiva e IMC≤30kg/m²			
Intervalo de glicemia (mg/dL)	**Unidades (U) de insulina de ação rápida ou ultrarrápida a administrar**	**Tempo de espera até administração de [18F]FDG (horas)**	
		Insulina ação ultrarrápida	**Insulina de ação rápida**
200-250	3 U	3	4
251-300	4 U		
301-350	5 U		
351-400	6 U		
401-450	7 U		
451-500	8 U	3-5*	4-6*
>500	10 U	3-5*	4-6*

*com doses mais elevadas, a duração de insulina ativa estimada é superior: avaliar glicemia capilar a cada 15min após as 3h ou 4h (se insulina de ação ultrarrápida ou rápida, respetivamente), se 3 medições com variação < 30mg/dL, pode assumir-se que a insulina em circulação é negligenciável e proceder à administração do radiofármaco.

Algoritmo 2 – Esquema de correção de hiperglicemia para doentes com obesidade, sob insulinoterapia ou terapêutica com corticóides

Doentes sob insulinoterapia ou doentes com IMC ≥30kg/m² ou doentes sob corticoterapia suprafisiológica*****			
Intervalo de glicemia (mg/dL)	**Unidades (U) de insulina de ação rápida ou ultrarrápida a administrar**	**Tempo de espera até administração de [18F]FDG (horas)**	
		Insulina ação ultrarrápida	**Insulina de ação rápida**
200-240	4 U	3	4
241-280	6 U		
281-320	7 U		
321-360	8 U	3-5*	4-6*
361-400	9 U		
401-440	10 U		
441-480	11 U		
481-520	12 U		
>520	13 U		

*com doses mais elevadas, a duração de insulina ativa estimada é superior: avaliar glicemia capilar a cada 15min após as 3h ou 4h (se insulina de ação ultrarrápida ou rápida, respetivamente), se 3 medições com variação < 30mg/dL, pode assumir-se que a insulina em circulação é negligenciável e proceder à administração do radiofármaco.
** Nos doentes sob insulina rápida em ambulatório, pode ser solicitado e administrado o esquema próprio de correção do doente.
*** Superior a 5mg de prednisolona/ dia ou equivalente

Divulgações Éticas / Ethical disclosures

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.
Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.
Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.
Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências bibliográficas

1. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in oncology. Cancers. 2014;6:1821-89.
2. Ido T, Wan C-N, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 1978;14:175-83.
3. Pattison DA, Hofman MS. Role of fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in targeted radionuclide therapy for endocrine malignancies. PET Clinics. 2015;10:461-76.
4. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. Journal of General Physiology. 1927;8:519–30.
5. Finessi M, Bisi G, Deandreis D. Hyperglycemia and 18F-FDG PET/CT, issues and problem solving: a literature review. Acta Diabetologica. 2020;57:253-62.
6. Cook GJR. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging. In: Positron Emission Tomography. Springer-Verlag; 2006;281-93.
7. Sprinz C, Zanon M, Altmayer S, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. Effect s of blood glucose level on 18F fluorodeoxyglucose (18F-FDG) uptake for PET/CT in normal organs: An analysis on 5623 patients. Scientific Reports. 2018;8:2126.
8. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015;42:328-54.
9. American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology. 2021;pp.1-16.
10. Sheikh A, Anolik J, Maurer AH. Update on serum glucose and metabolic management of clinical nuclear medicine studies: current Status and proposed future directions. Seminars in Nuclear Medicine. 2019,49:411-21.
11. Surasi DS, Bhambhvani P, Baldwin JA, Almodovar SE, O'Malley JP. 18F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. Journal of Nuclear Medicine Technology. 2014;42:5-13.
12. Krause B, Barrington S, Cranston I. Scan preparation for patients with type I diabetes treated with continuous sub-cutaneous insulin infusion (CSII) pumps. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019;46:2217.
13. Evangelista L, Gori S, Rubini G, Gallo M. Management of hyperglycemia in oncological patients scheduled for an FDG-PET/CT examination. Clinical and Translational Imaging. 2019;7:447-50.
14. Dudoignon D, Pattison DA, Legallois D, Hicks RJ, Aide N. The utility of pharmacological and radiological interventions to optimize diagnostic information from PET/CT. Cancer Imaging. 2020;20:68.
15. Melmed S et al. Williams Textbook of Endocrinology. 14th edition. Philadelphia. Elsevier. Chapter 33: Physiology of Insulin Secretion. 2020; p.1338-1438.
16. Han YH, Kwon SY, Kim J, Na CJ, Choi S, Min JJ, et al. A phase II clinical trial to investigate the effect of pioglitazone on 18F-FDG uptake in malignant lesions. EJNMMI Research. 2015;5:50.