ARTIGO REVISÃO

VIEIRA, Laila de Menezes Cardoso ^[1], GOMES, Alexandre Freire Rocha ^[2], DIEGO, Regina Paula Soares ^[3]

VIEIRA, Laila de Menezes Cardoso. GOMES, Alexandre Freire Rocha. DIEGO, Regina Paula Soares. Relevância Do PET-CT 18F-Fluordesoxiglicose Para Diagnóstico Precoce De Câncer De Pulmão. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 03, Vol. 05, pp. 14-26. Março de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/relevancia-do-pet-ct>

Contents

- RESUMO
- INTRODUÇÃO
- METODOLOGIA
- RESULTADO E DISCUSSÃO
- CONSIDERAÇÕES FINAIS
- REFERÊNCIAS

RESUMO

O câncer de pulmão é uma das patologias mais comuns no mundo e uma das principais causas de morte. A maioria das pessoas são diagnosticadas de forma tardia e isso prejudica o prognóstico do paciente. Ao longo, dos anos novos métodos para auxiliar no diagnóstico de neoplasia pulmonar estão sendo utilizados, como por exemplo o PET-CT com o radiofármaco fluordesoxiglicose. O trabalho tem como objetivo investigar a relevância do PET-CT com 18F-FDG para o diagnóstico de câncer de pulmão. Revisão bibliográfica de pesquisas publicadas entre 2016-2019. De acordo com o material pesquisado, foi possível constatar a importância do PET-CT com o 18F-FDG no diagnóstico de câncer de pulmão. O exame de PET-CT é um método importante, a utilização do 18F-FDG vem contribuindo muito no diagnóstico de neoplasias, sendo útil para o tratamento, estadiamento e verificação de resposta-tratamento de pacientes.

Palavras-chave: Câncer de pulmão, Fluordesoxiglicose, PET-CT.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o câncer de pulmão tornou-se uma das mais comuns neoplasias no mundo e é uma das principais causas de morte, atingindo principalmente fumantes. Estudos mostram que o desenvolvimento de neoplasias pulmonares é decorrente principalmente dos hábitos de vida, principalmente o consumo de cigarros tradicionais e eletrônicos, além de outras drogas, podem contribuir diretamente para o surgimento do câncer pulmonar (INCA, 2019). Diante do crescente número de casos de câncer na população mundial, equipamentos de diagnóstico por imagem e técnicas de medicina nuclear estão sendo muito utilizadas para auxiliar no diagnóstico. A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é uma técnica bastante empregada para o diagnóstico de patologias, especialmente de neoplasias. O exame integra o PET e a Tomografia Computadorizada (TC), que juntos reproduzem imagem de alta qualidade proporcionando diagnóstico precoce (LAPA; LIMA, 2009). Para a realização do exame de PET-CT é utilizado um radiofármaco, o Fluordesoxiglicose (18F-FDG), sendo o mesmo muito relevante no emprego do procedimento devido a meia-vida ser considerada longa e apresentar uma função biológica bem estabelecida com relação ao metabolismo glicolítico. Isto permite que o fármaco, análogo da glicose, quando injetado no paciente, concentra-se em locais de intensa atividade celular, permitindo detecção e mapeamento do Flúor 18 nos locais com aumento de metabolismo glicolítico, permitindo que o aparelho produza imagens de alta qualidade, evidenciando regiões anatômicas comprometidas, estadiamento tumoral e presença de metástases, possibilitando desta forma diagnóstico precoce de neoplasias pulmonares, proporcionando tratamento adequado, preservando o paciente de submissão à procedimentos desnecessários, contribuindo para o bem-estar do mesmo e possibilitando melhor resposta-tratamento (FELIX *et al.*, 2014). O desenvolvimento do câncer no aparelho respiratório está relacionado a fatores determinantes como aspectos externos que interferem na homeostasia celular, apresentando-se como condição fundamental para o decurso fisiológico como um todo desde as células, tecidos e sistemas orgânicos. A constituição morfológica depende de caracteres que compreendem precisão e especificidade para a funcionalidade normativa. O processo de desequilíbrio celular compromete o controle de todas as funções orgânicas culminando na falha de mecanismos essenciais à vida (ARAUJO, 2018; INCA, 2019). O alto índice de câncer de pulmão chama

atenção para os mecanismos nativos de desregulação atuantes desde o crescimento, proliferação e inibição. As ações disruptivas evoluem segundo o esquema de evolução da patologia a seguir, ilustrado através da figura 1.

Figura 1 – Evolução da patologia

Fonte: INCA, 2019.

As ações são promovidas por fatores carcinogênicos desencadeados por estímulos (químicos, físicos e biológicos) ou mutações espontâneas que apresentam efeitos multiplicativos atuantes na predisposição do indivíduo, tendo relevância fatores como tempo e dose de exposição. Os agentes químicos que se destacam são: o tabaco, presente em cigarros e charutos, cigarros eletrônicos e da poluição ambiental (PAUMGARTTEN *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2018). Os prejuízos ocasionados pelo tabaco são decorrentes de múltiplos compostos que são liberados em fases distintas. Na primeira fase, gasosa, há liberação de CO₂, Cetonas, Acroleína, Acetaldeído, Amônia, entre outras. Na segunda fase, particulada, são liberados Alcatrão e Nicotina. Os compostos formados contribuem de forma ativa e através de forma passiva (involuntária ou ocupacional). A bioacumulação promovida atua sob ação quimiotática sobre o pulmão, provocando sintomas como reações alérgicas, irritação da

pele e mucosas, hemoptise, dispnéia, paralisia diafragmática, problemas cardíacos e enfisema pulmonar (EUROFARMA, 2018; INCA, 2018; PAUMGARTTEN *et al.*, 2017). Os cigarros eletrônicos também contribuem para o desencadeamento de problemas pulmonares e a temperatura do cigarro é capaz de induzir efeitos químicos e mudanças físicas, produzindo substâncias tóxicas. Devido a elevada temperatura, os solventes de glicerina e o propilenoglicol decompõem-se, formando compostos carbonílicos de baixo peso molecular como formaldeído, acetaldeído, acroleína e acetona. Estas substâncias são encontradas em pequenas quantidades, quando comparadas ao cigarro tradicional, mas influenciam da mesma forma no desenvolvimento de patologias, pois são citotóxicas, irritantes, causadoras de dermatite, enfisema pulmonar e câncer (INCA, 2016). A oncogênese ocorre devido ao processo de amplificação e mutações sobre a ação do sistema imunológico e renovação celular na homeostase orgânica. Dependendo do grau, o processo proliferativo pode ser reversível, desde que o estímulo causador seja removido (FERNANDEZ; JANETE; ZAMBONI, 2002; SIRIO LIBANES, 2019). No Brasil a incidência de câncer de pulmão é de 31.270 casos anualmente, onde o número de homens acometidos corresponde a 18.740 e mulheres 12.530 (INCA, 2019). A distribuição deste tipo de câncer não se apresenta de forma uniforme, onde o grau de acometimento é variável, de acordo com consideração fatores genéticos (Idade, sexo, raça), fatores externos e ocupacionais (exposição, tempo e dose), determinando a persistência dos fatores aditivos, com base no padrão de localização histológica e grau de desenvolvimento (GIANNINI, 2018; INCA, 2018), de acordo com o esquema a seguir, representado na figura 2:

Figura 2 – Classificação com base no padrão de distribuição e grau da doença.

Fonte: Adaptado do INCA, 2018.

A tecnologia do exame de PET-CT com o radiofármaco 18F-Fluordesoxiglicose está em constante desenvolvimento e vem sendo muito utilizada na área do diagnóstico por imagem. A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT) é uma metodologia que vem revolucionando a área de radiodiagnóstico oferecendo imagens de alta resolução, possibilitando resultados mais assertivos (MOREIRA *et al.*, 2016; ROBILOTTA, 2006). A técnica de PET-CT é um procedimento relativamente novo, que está proporcionando no diagnóstico de doenças, especialmente neoplasias. O equipamento consiste em um sistema híbrido que integra o PET com fármacos marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons, que é responsável por evidenciar o metabolismo celular e a Tomografia Computadorizada (CT), responsável por demonstrar a anatomia das regiões estudadas. A junção das técnicas em um único exame permite a aquisição de imagens *in vivo*, de alta qualidade, possibilitando melhor diagnóstico (FELIX *et al.*, 2014). O radiofármaco mais utilizado na PET-CT para o diagnóstico do câncer é o Fluordesoxiglicose (18F-FDG), que é um análogo da glicose e possui meia vida longa, de aproximadamente 110 minutos, se comparado a outros radiofármacos e é consumido mais efetivamente por células em intensa atividade, mostrando através do exame a ação metabólica, bioquímica e funcional da célula (GONÇALVES *et al.*, 2019). O procedimento de aquisição de imagens irá desenvolver um mapa de distribuição de radiofármaco no organismo. O FDG-F¹⁸ é captado pelas células e fosforilado pela ação da hexoquinase em ¹⁸F-desoxiglicose-6-fosfato. Ao contrário da glicose-6-fosfato, a ¹⁸F-desoxiglicose-6-fosfato fica retida na célula. A condição de não prosseguir no caminho metabólico e a meia-vida do flúor¹⁸ fazem do FDG-F¹⁸ excelente radiofármaco para aquisição de imagens do metabolismo glicolítico. A técnica tem base na detecção de dois fótons emitidos em direções opostas, depois da aniquilação (colisão entre partícula e anti-partícula resultando na transmutação destas partículas em dois fótons de radiação gama) de um pósitron (β^+) e um elétron do meio (Figura 3). Os fótons são identificados por detectores conectados em coincidência no mesmo eixo (Figura 4). O radionuclídeo F¹⁸ é produzido em ciclotron, tem meia-vida de 110 minutos e decai por emissão de β^+ , que são elétrons expulsos do núcleo, carregados positivamente, que percorrem curtas distâncias até colidirem com elétrons do meio, sofrendo aniquilação (matéria e antimatéria), gerando fótons de 511 KeV em trajetórias opostas, sob ângulo de 180°, segundo a fórmula $E = mc^2$ (THRALL, 2015).

Figura 3- Aniquilação Pósitron-Elétron.

Fonte: THRAZLL et al., 2015.

Na aniquilação de pósitron, a massa do pósitron e do elétron é convertida em energia e são liberados dois fótons com 0,511 MeV de energia, emitidos em ângulo de 180°.

Figura 4 – Anel detector para PET.

Fonte: THRALL et al., 2015.

Após a emissão, os pósitrons penetram muito pouco nos tecidos antes do evento de aniquilação. Resultam dois fótons de 511 KeV que são emitidos separados por 180°. Todas as células necessitam de energia para desempenhar suas funções. As células cancerosas se destacam no exame devido a sua atividade metabólica intensa, pois isso permite que o radiofármaco, análogo, de glicose, sejam direcionados a estas células, uma vez que as mesmas necessitam da energia da glicose para executar a atividade celular. Isto permite que o exame detecte locais com maior atividade celular, pois o 18F-FDG acumula-se nestas regiões (GROHEUX et al., 2016; HOCHHEGGER et al., 2015). A realização do estadiamento da doença contribui para eficácia terapêutica e estabelece os riscos de progressão/desenvolvimento de metástase, permitindo a escolha de melhores tratamentos. A importância dos métodos de imagem é cada vez mais evidente, principalmente na avaliação dos critérios de reversão parcial ou sistêmica da patologia (CAMARGO, 2018, FERNANDEZ; JATENE; ZAMBONI, 2002). A conduta preconizada corresponde o tratamento cirúrgico, seguido ou não de quimioterapia e/ou radioterapia. Para aqueles com doença localizada no

pulmão e nos linfonodos, o tratamento é feito com radioterapia e quimioterapia ao mesmo tempo. Em pacientes que apresentam metástases a distância, o tratamento é abordagem quimioterapia ou, em casos selecionados, com medicação baseada em terapia-alvo. Portanto, o tratamento do câncer de pulmão depende do tipo histológico e do estágio da doença, podendo ser tratado com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia e/ou modalidades combinadas (CAMARGO, 2018; SÍRIO LIBANES, 2019).

METODOLOGIA

O referido estudo compreende uma revisão bibliográfica através de pesquisa com o propósito de explicar a relevância do radiofármaco 18F-Fluordesoxiglicose e o exame de Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitron além de mostrar os benefícios do procedimento no diagnóstico de câncer de pulmão a partir dos avanços tecnológicos. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados: *Pubmed Central* (Elsevier), Periódicos *Scielo - Scientific Electronic Library Online* (Biblioteca Científica Eletrônica online), Sociedade Brasileira de oncologia Clínica, INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), artigos na base de dados do Google e monografias nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Para a escolha do material, utilizamos palavras chaves como estratégia de busca: Câncer de pulmão. Fluordesoxiglicose (18F-FDG). PET-CT, utilizando fontes atualizadas entre 2016 e 2019.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Atualmente o exame de PET-CT vem sendo muito utilizado no diagnóstico e estadiamento de câncer de pulmão, pois é uma doença que vem crescendo a cada ano, levantando um alerta para o crescente número de óbitos. O procedimento permite exibir o nódulo pulmonar solitário (NPS), fazendo uma análise morfológica (contorno, tamanho e densidade) e funcional, indicando a presença e mensurando a atividade metabólica glicolítica (MOREIRA *et al.*, 2016). O método permite ainda identificar o câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e metástases, através de análise morfofuncional que contribui para o estadiamento oncológico de pacientes com neoplasias pulmonares. O Nódulo Pulmonar Solitário pode ser caracterizado por opacidade radiológica, aspecto arredondado, com dimensões até 3 cm de

diâmetro, limitado por parênquima pulmonar. Para a abordagem do NPS através de PET-CT, faz-se necessário o uso de protocolo específico, pré-determinado de acordo com o diagrama a seguir (figura 5). (HOCHHEGGER *et al.*, 2015).

Figura 5 – Procedimento do NPS com FDG – PET/CT.

Fonte: Adaptado GROHEUX *et al.*, 2016.

O Câncer de Pulmão Não Pequenas Células e metástases representa a maioria dos casos de câncer de pulmão, infelizmente na maioria das vezes a doença é diagnosticada em estágio avançado, dificultando o tratamento. O exame de PET-CT com o F¹⁸ identifica alterações metabólicas de forma precoce, contribuindo para o estadiamento de pacientes, evidenciando metástase proporcionando melhores tratamentos e evitando intervenções cirúrgicas desnecessárias. A técnica PET-CT FDG-F18 identifica o tumor de forma mais precisa, como descrito na imagem a seguir (Figura 6). Na primeira imagem, onde o paciente foi submetido a uma TC do tórax, evidencia-se uma grande massa (A), porém na segunda imagem, a lesão foi melhor delimitada e caracterizada metabolicamente a traves do emprego da técnica de – PET/CT (B). (HOCHHEGGER *et al.*, 2015).

Figura 6 – Relevância do PET/CT- FDG-F¹⁸ no diagnóstico do CPNPC.

Fonte: Adaptado HOCHHEGGER et al., 2015.

As imagens produzidas pelo PET-CT são de altíssima qualidade e desempenham um papel primordial no diagnóstico de neoplasias. O resultado das imagens obtidas neste exame permite diagnóstico e estadiamento de forma mais assertiva, permitindo a adoção de terapias mais direcionadas e impedindo que o paciente seja submetido a procedimentos desnecessários. Radiofármaco utilizado apresenta boa aceitação pois não causa efeitos colaterais. Pacientes diabéticos também podem fazer o exame e receber o análogo de glicose, mediante preparo específico para o procedimento. Normalmente estes pacientes chegam mais cedo ao centro de diagnóstico por imagem para realização de testes dos níveis glicêmicos sanguíneos. Caso os mesmos apresentem índices elevados de glicemia, pode-se administrar insulina de rápida absorção para que os níveis de glicose se normalizem. De modo geral, é necessário que todos os pacientes realizem jejum de 6 horas e suspendam atividades físicas por 24 horas que antecedem o exame. É necessário que o paciente informe caso esteja gestante, faça uso de medicamentos ou esteja amamentando. O método do PET-CT é um exame considerado de alto custo e ainda não está disponibilizado de forma ampla nas clínicas e hospitais do Brasil (MOREIRA et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O radiotraçador mais utilizado no procedimento de PET/CT é o FDG-F¹⁸, contribuindo com informações relevantes sobre as condições biológicas do tumor (metabolismo glicólico) auxiliando no diagnóstico precoce da doença, além de possibilitar um bom planejamento terapêutico e acompanhamento da resposta tratamento, proporcionando melhores condições de vida para os pacientes. O exame, apesar de utilizar um análogo de glicose, não impede que pacientes diabéticos sejam submetidos ao procedimento. Trata-se de um método sem efeitos colaterais e vem se mostrando muito viável no diagnóstico de neoplasias, com grande relevância para câncer de pulmão.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, L. H *et al.*, Lung cancer in Brazil. J. bras. pneumol., São Paulo, v. 44,n. 1,p. 55-64, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180637132018000100055&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 Jan 2020.

BALDOTTO, C *et al.*, Pequenas células. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica,2017.https://www.sbec.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Pulmao_pequenas_celulas_vf_2017.pdf. Acesso em: 14 Jan 2020.

CAMARGO, A.C. Tipos de câncer - Pulmão, 2018. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/tipos-de-cancer/pulmao>. Acesso em: 15 Fev 2020.

EUROFARMA, Enfisema Pulmonar, 2018. Disponível em: <https://www.eurofarma.com.br/artigo/enfisema-pulmonar/>. Acesso em: 14 Jan 2020.

FELIX, Renata Christian Martins *et al.*, Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons nas doenças cardiovasculares inflamatórias. Arq Bras Cardiol: imagem cardiovasc, v. 27, n. 4, p. 249-59, 2014. Disponível em: <http://hospitalprocardiaco.com.br/wp-content/uploads/2016/07/Tomografia-Computadorizada-por-Emissao-de-Positrons-nas-Doencas-Cardiovasculares-Inflamatorias.pdf>. Acesso em: 13

Dez 2019.

FERNANDEZ, A., JATENE, F. B., & ZAMBONI, M. 2002. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *Jornal de Pneumologia*, 2002 28(4), 219-228. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n4/12966.pdf>. Acesso em: 15 Fev 2020.

GIANNINI, D. Mulheres têm duas vezes mais chance de ter câncer de pulmão, 2018. Disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/mulheres-tem-duas-vezes-mais-chance-de-ter-cancer-de-pulmao-27112018>. Acesso em: 10 Jan 2020.

GONÇALVES, D *et al.*, PET-CT. Centro Universitário das Américas, São Paulo, 2019.

GROHEUX, D *et al.*, FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016), Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.06.020>. Acesso em: 01 Mar 2020.

HOCHHEGGER, B *et al.*, PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 3, p. 264-274, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180637132015000300264&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 14 Jan 2020.

INCA. Câncer de pulmão, 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>. Acesso em: 30 Dez 2019.

INCA. Tabagismo passivo, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tabagismo/tabagismo-passivo>. Acesso em: 12 Jan 2020.

INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto

Nacional de Câncer. Ed 5, Rio de Janeiro: Inca, 2019. 128 p. : il Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-5-edicao.pdf>. Acesso em: 27 Jan 2020.

INCA. Estatísticas de câncer, 2019a. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 08 Jan 2020.

INCA. O que é câncer?, 2019c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 11 Jan 2020.

LAPA, P; LIMA, J.P PET/CT no Cancro do Pulmão. 2009. Disponível em: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/981/1/PET%20CT.pdf>. Acesso em: 27 jan 2020.

MOREIRA, M *et al.*, PET/TC em câncer de pulmão: indicações, achados e perspectivas futuras. Pulmão RJ, v. 25, n. 2, p. 35-46, 2016. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&q=MOREIRA%2C+Mayra%3B+HESPANHOL%2C+Roberta%3B+LEITE%2C+Jose.+PET%2FTC+em+c%3%A2nc+er+de+pul+m%3%A3o%3A+indica%3%A7%3%B5es%2C+achados+e+perspectivas+futuras.+Pulm%3%A3o+RJ%2C+v.+25%2C+n.+2%2C+p.+3546%2C+2016.&btnG=#d=gs_qabs&u=%23p%3D3ePIG23DdKoj. Acesso em: 10 Jan 2020.

PAUMGARTTEN, F.J.R; GOMES-CARNEIRO, M.R; OLIVEIRA, A.C.A.X. O impacto dos aditivos do tabaco na toxicidade da fumaça do cigarro: uma avaliação crítica dos estudos patrocinados pela indústria do fumo. Cadernos de Saúde Pública, v. 33, p. e00132415, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v33s3/1678-4464-csp-33-s3-e00132415.pdf>. Acesso em: 14 Jan 2020.

ROBILOTTA, C.C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. Rev Panam Salud Publica, 2006; 20(2/3); 134 - 42). Acesso em: 14 Jan 2020.

RODRIGUES, W. P *et al.*, Câncer de pulmão e suas consequências na qualidade de vida, Revista Saúde em Foco - Edição nº 10, 2018. Disponível em: http://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2018/06/011_CÂNCER_DE_PULMÃO_E_SUAS.pdf. Acesso em: 12 Fev 2020.

SÍRIO LIBANES. Câncer de Pulmão - Centro de oncologia, 2019. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kUG9HY8oMRAJ:https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/centro-oncologia/cancer-de->

pulmao/Paginas/diagnostico.aspx+&cd=5&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=opera. Acesso em: 15 Fev 2020.

THRALL, J.H *et al.*, Medicina nuclear; tradução Silvia Mariangela Spada. – 4. ed. – Rio de Janeiro : Elsevier, 2015.

^[1] Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina no Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS).

^[2] Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS).

^[3] Orientadora. Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará.

Enviado: Janeiro, 2021

Aprovado: Março, 2021