

A TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET) COM FDG -¹⁸F É ÚTIL NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO RESULTADO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE?

Alex Linaus Rebuli¹, Andrea Borges Araújo¹, Evelyn Gaspar Rocha de Moraes¹, Laêmecy Emanuelle Gonçalves Martins¹, Lauanny Guimarães Bastos¹, Luana Pelicioni Rangel¹, Luna Oliveira Soares Pereira¹, Nayra Cristina Candeia Rodrigues¹, Rafaela de Lacerda Trajano Pinel¹, Raissa Maffei Loureiro¹, Raquel Coelho Moreira da Fraga¹, Vinicius Souza Amorim¹

1. Acadêmico em Medicina pela faculdade na Faculdade Brasileira – Multivix-Vitória

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica caracterizada pela agressão da membrana sinovial das articulações periféricas. Emerge a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/TC) utilizando a fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (FDG-¹⁸F) como promissor método diagnóstico e de monitorização da doença. Realizou-se uma revisão sistemática sobre o uso do PET com FDG-¹⁸F no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento de pacientes com Artrite Reumatoide. Foram feitas buscas nas bases de dados Medline e Scholar Google nos idiomas português e inglês, com as palavras-chave «artrite reumatoide» (rheumatoid arthritis), «diagnóstico» (diagnosis), «FDG», «PET», «¹⁸F» e «monitoramento» (monitoring). Foram selecionados 5 artigos originais a partir das buscas. O PET com FDG-¹⁸F é capaz de demonstrar diretamente e de maneira objetiva a atividade da artrite reumatoide. A atividade metabólica da sinovite mostrada pelo PET com FDG-¹⁸F pode refletir a atividade da doença. Após tratamento com Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD), houve melhora geral dos parâmetros clínicos e laboratoriais correlacionados com a queda nos níveis de captação do FDG-¹⁸F nas articulações. Demonstrou-se em um curto espaço de tempo, a compatibilidade entre o padrão de melhora da doença e os níveis de captação do FDG-¹⁸F em pequenas articulações. Observou-se que o método é capaz de avaliar todo o corpo de uma só vez e correlaciona muito bem a atividade da doença com a clínica apresentada. Portanto, o PET com FDG-¹⁸F poderá ser útil como ferramenta no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento da AR.

Palavras-chave: artrite reumatoide, diagnóstico, FDG-¹⁸F, PET, monitoramento.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada pela agressão da membrana sinovial das articulações periféricas, principalmente de pés e mãos. Manifesta-se de forma simétrica pela agressão dos auto-anticorpos, podendo levar a destruição óssea e cartilaginosa. Acomete de 1 a 2% da população mundial, com distribuição em todos os grupos étnicos, principalmente, mulheres e a faixa etária de 30-50 anos. (MOTA et al., 2012a, 2012b).

Por reduzir a capacidade laboral de uma população em idade produtiva e gerar custos elevados, tem grande repercussão socioeconômica. Tais fatos justificam a necessidade do diagnóstico precoce, visto que este aliado ao tratamento, quando realizados no início da doença podem melhorar o curso da AR de forma bastante significativa, evitando ou limitando de forma considerável as sequelas a longo prazo. (MOTA et al., 2011; ANJOS; MOTA, 2014). Entretanto o diagnóstico tem suas limitações, visto que a AR pode não apresentar alterações sorológicas e radiográficas na fase inicial e, além disso, diversas doenças podem se assemelhar com a AR nessa etapa. (MOTA et al., 2011).

Vale ressaltar que nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, é capaz de confirmar o diagnóstico. Este é feito com base nas evidências clínicas e exames complementares. (MOTA et al., 2011; ANJOS; MOTA, 2014).

Os exames de imagem atualmente empregados para o diagnóstico de AR são radiologia convencional, Ultrassonografia (US) e Ressonância Magnética (RM), que também tem suas limitações. Diante desse contexto, observa-se a necessidade do surgimento de novos métodos para auxiliar na confirmação diagnóstica, no diagnóstico diferencial, no prognóstico e no acompanhamento da doença, principalmente, no seu início, quando as evidências laboratoriais e radiológicas são sutis ou ausentes. (ANJOS; MOTA, 2014).

Dessa forma, emerge a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/TC) utilizando a fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (FDG-¹⁸F) como promissor método diagnóstico de monitorização da doença, apesar do alto custo. O FDG-¹⁸F é um análogo da glicose, sinalizado com Flúor 18 (¹⁸F), um isótopo radioativo capaz de ser detectado pela TC. Assim, onde há maior avidéz por substrato energético, o local será sinalizado. (MOTA et al., 2011; ANJOS; MOTA, 2014).

O PET/TC cria imagens da atividade celular, usando como medida o SUV (Standardized Uptake Value) que é o valor padronizado de captação da glicose. O SUV descreve o nível de atividade metabólica em um ponto específico. Por esse motivo, o PET é amplamente utilizado para avaliação de neoplasias que apresentam exuberante metabolismo glicolítico. Como os processos inflamatórios e infecciosos também se manifestam com hipercaptação de glicose, e consequentemente de FDG-¹⁸F, tal exame pode ser empregado na busca de atividade inflamatória nas articulações de pacientes com AR e pode ser útil na sua avaliação precoce. (ANJOS; MOTA, 2014; JONG et al., 2011).

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura sobre o uso do PET com FDG-¹⁸F no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento de pacientes com Artrite Reumatoide.

Durante o período de 15 de abril a 11 de maio de 2015 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (2004-2014) e Scholar Google (2011 – 2015) nos idiomas português e inglês. Foram usadas as palavras-chave «artrite reumatoide» (rheumatoid arthritis), «diagnóstico» (diagnosis), «FDG», «PET», «18F» e «monitoramento» (monitoring).

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão. São eles: texto na íntegra, tempo de busca (2004-2015), população-alvo (adulto), tipo de estudo (artigos originais) e idioma (português e inglês). Os critérios de exclusão foram artigos não originais, tempo de publicação maior do que o estipulado, população-alvo que não a adulta, em outros idiomas e publicações que não tinham relação direta com o assunto dessa revisão.

Foram analisados os títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e, posteriormente, os selecionados foram revistos na sua integralidade e suas referências bibliográficas foram analisadas objetivando-se destacar fontes adicionais. Pelo buscador Scholar Google, 945 artigos foram encontrados na pesquisa inicial, desses, após exclusão de duplicatas e demais critérios já descritos, foram selecionados 17 artigos para leitura de sua versão original. Após a leitura, 4 foram selecionados para compor os resultados. Pela base de dados Medline foram realizadas duas pesquisas. Na primeira pesquisa obtivemos 21 artigos como resultado. Selecionados com base nos títulos e resumo, o número de artigos chegou a 10, sendo somente 4 eram gratuitos e 3 foram analisados pelo texto completo. Por fim, somente 1 artigo foi utilizado para compor os resultados. Já a segunda pesquisa resultou em 54 artigos, mas somente 3 se adequaram aos critérios de inclusão e tiveram o texto completo analisado. Porém nenhum foi utilizado para compor os resultados.

Ao todo foram selecionados 10 artigos dos quais 5 compuseram os resultados, processo visualizado na figura 1.

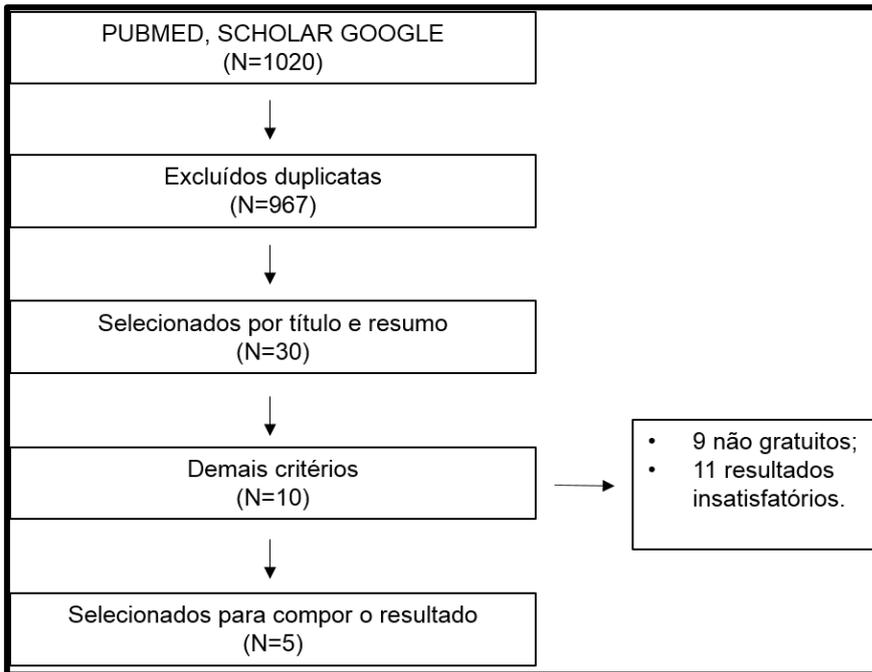


Figura 1. Seleção dos artigos

Fonte: elaborado pelos autores deste estudo.

RESULTADOS

Para elaboração dos resultados foram utilizados 5 estudos originais na língua inglesa. Dos selecionados foram observados: tipo de estudo, tamanho da amostra, instrumentos utilizados e resultados. A tabela 1 traz um resumo das principais informações dos artigos.

Tabela 1: Autor, delineamento, abordagem e desfecho.

AUTOR/ANO	DELINEAMENTO	ABORDAGEM/TÉCNICA	DESFECHO
Vijayant et al (2012)	Ensaio clínico (28 pacientes, 17 com AR)	Realização de PET de corpo inteiro após injeção de FDG	Efetivo para acompanhamento precoce do tratamento
Okamura et al (2012)	Estudo de Coorte (22 pacientes com AR)	Uso do PET FDG- ¹⁸ F para avaliação da eficácia do tratamento para AR	Efetivo para acompanhamento do tratamento
Jong-Ryool et al (2011)	Ensaio Clínico (40 pacientes)	Avaliação do PET FDG- ¹⁸ F para utilidade clínica	Efetivo para detecção e diferenciação de inflamação e malignidade

Beckers et al (2004)	Estudo de Coorte (21 pacientes com AR)	Avaliação da atividade metabólica da sinovite e medição da atividade da AR	Efetivo para atividade da AR
Elzinga et al (2011)	Ensaio clínico (16 pacientes com AR)	Avaliação da captação de medicamento, através de imagem do PET FDG- ¹⁸ F, no tratamento da AR	Efetivo para acompanhamento precoce do tratamento com Infiximab

Fonte: elaborado pelos autores

BECKERS et al. realizou o primeiro estudo ao examinar várias articulações e integrar parâmetros de PET em uma análise conjunta global para caracterizar a atividade "metabólica" da doença através de uma avaliação simultânea de múltiplas articulações. Foram estudados 356 articulações de 21 pacientes com AR que se apresentam com doença ativa. Em cada paciente, foram avaliados os joelhos e os punhos. A sinovite metabolicamente ativa foi revistada e quantificada em cada articulação, e os parâmetros PET-derivados foram comparados com as medidas clássicas de atividade da doença: contagens de articulações, marcadores biológicos de inflamação, parâmetros funcionais e os parâmetros de Ultrassonografia. De acordo com o estudo, foi demonstrada positividade do PET para 225 das 356 articulações examinadas (63%), muito embora tal positividade tenha sido inferior ao número de articulações com sinais flogísticos (75%). Observou-se também que o PET foi mais sensível para detecção das articulações acometidas (63%) quando comparado a Ultrassonografia (199 de 356 {56%}). (BECKERS et al., 2004).

JONG-Ryool et al. estudou 40 pacientes (31 mulheres, 9 homens; intervalo de idade 18-67 anos) com diagnóstico de doença autoimune com o objetivo de avaliar a utilidade clínica de PET/CTFDG-¹⁸F. Desses pacientes 6 apresentavam AR. O PET pode demonstrar lesões metabolicamente ativas em 36 de 40 pacientes (90%). Dentre os 32 pacientes sem evidência de malignidade ou infecção foram detectados padrões de hipermetabolismo em 28 deles (88%), outros locais com atividade metabólica incluíam linfonodos em 18 pacientes (56%), medula óssea em 15 (47%), baço em 13 (41%), músculos e partes moles em 7 (22%), pulmão em 6 (19%), fígado em 1 (3%) e lesões articulares em 11 pacientes (34%). Nesse estudo o PET/CT detectou focos inflamatórios e infecciosos e também foi útil para detectar e excluir malignidade. (JONG et al., 2011).

Okamura et al. realizou um estudo com 22 pacientes com diagnóstico de AR e em tratamento com Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD), 16 com Infiximab e 6 com Etanercept. Os pacientes foram submetidos ao PET no início e após 6 meses do início do tratamento. Além disso, foram avaliados outros parâmetros: VHS, PCR, MMP-3 e fator reumatoide (FR). Como resultado do estudo foi observado que após 6 meses de tratamento, todos os parâmetros haviam diminuído, sendo que relacionou-se o FDG-¹⁸F aos valores de PCR. O PETFDG-¹⁸F mostrou-se útil para avaliar articulações com AR. (OKAMURA et al., 2012).

No estudo de Ernst H. Elzinga, 16 pacientes (11 mulheres e 5 homens) tratados com Infiximab tiveram suas articulações interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas das mãos,

cotovelos, ombros e joelhos avaliadas. As articulações monitoradas com o PET FDG-¹⁸F foram as metacarpofalangeanas e dos punhos. Outros parâmetros também foram avaliados como VHS e PCR. Na 22ª semana de tratamento a resposta ao Infliximab foi: 5 boas, 8 moderadas e 3 sem resposta. Demonstrou-se uma correlação significativa entre alterações precoces na FDG-¹⁸F em articulações da mão e atividade da doença clínica após 14 e 22 semanas de tratamento. Ao nível do grupo, os resultados indicam que as primeiras alterações no FDG-¹⁸F são preditivas da evolução clínica. Em contraste, nenhum valor preditivo foi encontrado para alterações nos outros parâmetros. (ELZINGA et al., 2011).

Foi realizado um estudo em um grupo com 28 pacientes recém-diagnosticados. Destes, 17 tinham artrite reumatóide (AR) e 11 tinham espondiloartropatia soronegativa (SSA). A avaliação da resposta ao tratamento foi focada para os pacientes com AR. Varreduras de pós-tratamento foram realizadas em 9 pacientes no grupo AR em 6-9 semanas após o início da terapia. A captação de FDG em locais extra-articulares, tais como os nódulos linfáticos, tendões, nódulos de tecidos moles também foi notada e o máximo valor de absorção padronizado (SUVmax) foi medido. A captação de FDG estava de acordo com apresentação clínica e sintomas, ou seja, todas as articulações dolorosas e/ou inchadas mostraram considerável avidéz pelo FDG (na categoria de alta intensidade). Metabolicamente, a articulação do punho foi a mais comum e predominantemente afetada (13/17), seguida pelas articulações do tornozelo. Alguns sítios extra-articulares também apresentaram captação do FDG. Com relação a este padrão, apenas 2 pacientes com AR mostraram leve captação de FDG nos tendões associada com inflamação articular. Uma boa correlação foi observada entre os valores do SUVmax e a resposta clínica à terapia. (VIJAYANT et al., 2012).

DISCUSSÃO

A avaliação clínica e a radiografia convencional de articulações doentes são incapazes de avaliar com precisão e diretamente a inflamação presente na artrite reumatóide. Para este fim, novas técnicas de imagem estão agora disponíveis, como o PET com FDG-¹⁸F. Embora o número de estudos sobre o tema seja restrito, os dados fornecidos pelos resultados permitem a discussão de alguns pontos.

Durante a última década, o PET FDG-¹⁸F tornou-se um exame de imagem molecular de fundamental importância, principalmente, em oncologia para o estadiamento e acompanhamento do tratamento de tumores. No entanto, evidências em estudos mostram que o FDG-¹⁸F não é absorvido pelas próprias células tumorais, mas por macrófagos e que o fator de necrose tumoral (TNF) deve aumentar a entrada de glicose em áreas de inflamação e regular o transporte desta e o metabolismo nos fibroblastos. Tais argumentos corroboram a utilização de FDG-¹⁸F para a detecção e monitorização da doença inflamatória. (BECKERS et al., 2004).

A análise desses resultados demonstrou que a avaliação PET de sinovite em um paciente se correlaciona com parâmetros clínicos, funcionais e biológicos clássicos que avaliaram a atividade da doença, evidenciando a grande utilidade desse método na prática médica. No entanto, a casuística limitada e o grande número de pacientes com a doença em alta atividade no estudo em questão, não permitiram considerações mais profundas.

No estudo de Jong-Ryool Oh et al. (2011), ficou claro que o PET FDG-¹⁸F pode avaliar com sucesso em todo o corpo, o grau e extensão da doença. Além disso, o PET mostrou-se útil na identificação de focos inflamatórios ou infecciosos em pacientes com doença autoimune

sistêmica e também revelou alta sensibilidade e valor preditivo negativo na detecção e exclusão de malignidades. Este resultado evidencia que o PET, além de ser uma grande ferramenta para diagnóstico de AR, também pode excluir outras comorbidades, como, por exemplo, neoplasias. O PET FDG-¹⁸F, quando comparado à ultrassonografia, foi capaz de demonstrar diretamente e de maneira objetiva a atividade da artrite reumatoide, sendo que se mostrou mais sensível. (BECKERS et al., 2004).

Okamura et al. (2012), demonstrou que após tratamento com DMCD, houve melhora geral dos parâmetros clínicos e laboratoriais correlacionados com a queda nos níveis de captação do FDG-¹⁸F nas articulações. Observa-se, portanto que o PET pode ser um método alternativo para determinar a resposta ao tratamento com anti-TNF, mantendo boa correlação com parâmetros mais utilizados pelos profissionais que lidam com essa patologia.

Um estudo feito com pacientes tratados com Infliximab, uma DMCD, mostrou que o FDG-¹⁸F é um bom parâmetro para avaliação do prognóstico da doença, pois revelou, em um curto espaço de tempo, a compatibilidade entre o padrão de melhora da doença e os níveis de captação do FDG-¹⁸F em pequenas articulações. Entretanto, há limitações nesse estudo pelo pequeno número de pacientes analisados e, pela indeterminação de um valor do SUV para diagnóstico e eficácia no tratamento da AR. (ELZINGA et al., 2011). Mais uma vez, fornecendo evidências de que o método em questão é útil na identificação de pacientes que se beneficiariam com o uso da droga e também de pacientes não responsivos ao Infliximab, devendo ser tratados com outras DCMD.

O estudo de Vijayant et al. (2012), mostrou que o PET FDG-¹⁸F pode ser útil, além das variáveis já citadas, para diferenciar as desordens reumatológicas entre si, por exemplo, a AR e a espondiloartropatia soronegativa (SSA). Baseado nisso, pode-se presumir que o PET FDG-¹⁸F poderá desempenhar um papel crucial no diagnóstico de doenças inflamatórias comuns no futuro, visto que seus padrões são compatíveis com a clínica das articulações inflamadas, inchadas e/ou dolorosas e também com os reagentes de fase aguda e com a avaliação realizada pelo reumatologista.

Apesar das limitações do estudo de Vijayant et al. (2012), como pequeno tamanho da amostra e baixa adesão de pacientes no estudo pós tratamento, pode-se perceber que tanto para pequenas como para grandes articulações foi feita uma avaliação positiva. O que corrobora que o PET FDG-¹⁸F avalia de maneira específica a articulação independente do seu tamanho.

A discussão realizada nesse trabalho permite afirmar que o PET FDG-¹⁸F é útil e favorável para determinar a atividade da AR, bem como para avaliar a resposta ao tratamento da doença. No entanto, há necessidade de ampliação de conhecimentos nessa área, visto que o real papel dessa ferramenta na investigação desta patologia ainda não foi completamente descrito. Os poucos estudos identificados para elaboração deste trabalho possuíam uma amostra reduzida de pacientes, o que limitou discussões mais profundas a respeito do tema.

CONCLUSÃO

Apesar da pequena quantidade de artigos e outras publicações destinados a esse assunto, percebeu-se, com esta revisão, que PET FDG-¹⁸F pode ser relevante no futuro como ferramenta no diagnóstico e, principalmente, no acompanhamento do paciente em tratamento da AR.

Embora seja um exame oneroso e ainda pouco comum na prática clínica, o PET FDG-¹⁸F demonstrou várias vantagens como, por exemplo, não ser um exame invasivo, ser capaz de avaliar todo o corpo de uma só vez e correlacionar muito bem a atividade da doença com a clínica apresentada pelo paciente. Dessa forma, é possível dizer que o PET FDG-¹⁸F poderá se consolidar futuramente como uma alternativa promissora na avaliação do paciente, sendo útil no seu diagnóstico e prognóstico - em relação a resposta à determinada droga já estudada (Infliximab), bem como no tratamento.

REFERÊNCIAS

- ANJOS, Dalton A.; MOTA, Licia M. H. Tomografia por emissão de pósitrons com FDG-18F na avaliação de pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 54, n.6, Set., 2014.
- BECKERS et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *The Journal of Nuclear Medicine*. V.45, n.6, p. 956-964, Jun., 2004.
- ELZINGA et al. 18F-FDG PET as a Tool to Predict the Clinical Outcome of Infliximab Treatment of Rheumatoid Arthritis: An Explorative Study. *The Journal of Nuclear Medicine*. V. 52, n.1, p. 77-80, Jan., 2011.
- JONG et al. The Clinical Usefulness of 18 F-FDG PET/CT in Patients with Systemic Autoimmune Disease. *Nucl Med Mol Imaging*. V. 45, n.3, p. 177-184, Sep., 2011.
- MOTA et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v.52, n.2, Mar./Abr., 2012.
- MOTA et al. Diagnóstico por imagem da artrite reumatoide inicial. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v.52, n.5, Set./Out., 2012.
- MOTA et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v.51, n.3, Maio/Jun., 2011.
- OKAMURA et al. The assessment of biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis using FDG-PET/CT. *Oxford Journals*. V. 51, p. 1484-149, Apr., 2012. Disponível em: <<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/51/8/1484.full.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2015.
- VIJAYANT et al. Potential of 18F-FDG-PET as a valuable adjunct to clinical and response assessment in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies. *World J Radiol*. V.4, n.12, p. 462-468, Dec., 2012.

