



PET/TC e mediadores inflamatórios na doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica

Andréa L Bastos¹, Gilda A Ferreira², Marcelo Mamede¹,
Eliane V Mancuzo³, Mauro M Teixeira⁴, Flávia P S T Santos⁵,
Cid S Ferreira⁶, Ricardo A Correa³

1. Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Departamento de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 7 outubro 2021.

Aprovado: 3 março 2022.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar a correlação entre achados de TCAR e a atividade metabólica pulmonar nas regiões correspondentes por meio de PET/TC com ¹⁸F-FDG e marcadores inflamatórios em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) associada à esclerose sistêmica (ES). **Métodos:** Estudo transversal envolvendo 23 pacientes adultos com DPI associada à ES sem outras doenças do tecido conjuntivo. O estudo também envolveu PET/TC com ¹⁸F-FDG, TCAR, dosagem sérica de quimiocinas, dados clínicos e testes de função pulmonar. **Resultados:** Nessa coorte de pacientes com doença de longa duração (11,8 ± 8,7 anos), 19 (82,6%) apresentaram o padrão de pneumonia intersticial não específica. A mediana dos valores padronizados de captação foi maior nas áreas de faveolamento (1,95; p = 0,85). Os níveis séricos de *soluble tumor necrosis factor receptor 1*, *soluble tumor necrosis factor receptor 2*, *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2) e *C-X-C motif chemokine ligand 10* foram maiores nos pacientes com ES que nos controles. Os níveis séricos de CCL2 — um marcador de atividade fibroblástica — correlacionaram-se com áreas de opacidade em vidro fosco (OVF) pura na TCAR (p = 0,007). A PET/TC com ¹⁸F-FDG mostrou atividade metabólica significativa para todos os padrões de TCAR. A correlação entre níveis séricos de CCL2 e OVF na TCAR sugere que os fibroblastos desempenham um papel fundamental nessas áreas, acrescentando novas informações para a compreensão dos mecanismos que envolvem elementos celulares e moleculares e sua expressão na TCAR em pacientes com DPI associada à ES. **Conclusões:** A PET/TC com ¹⁸F-FDG aparentemente não consegue diferenciar a intensidade da atividade metabólica nos diferentes padrões de TCAR em pacientes com ES crônica. A associação entre CCL2 e OVF pode estar relacionada à atividade fibroblástica nessas áreas; entretanto, a expressão suprarregulada de CCL2 no tecido pulmonar de pacientes com ES deve ser investigada para que se compreenda melhor essa associação.

Descritores: Tomografia; Doenças pulmonares intersticiais; Escleroderma sistêmico; Citocinas.

INTRODUÇÃO

Em pacientes com esclerose sistêmica (ES), a doença pulmonar intersticial (DPI) e a hipertensão pulmonar são as principais causas de comprometimento da qualidade de vida e mortalidade. A DPI associada à ES envolve atividade de autoanticorpos, inflamação, obstrução de pequenos vasos e deposição tecidual de colágeno que evolui para fibrose.⁽¹⁾ Frequentemente ocorre na forma cutânea difusa e pode assumir expressões variadas ao longo de sua evolução.⁽²⁾ Predomina o padrão histológico de pneumonia intersticial não específica (PINE); pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia em organização (PO) são raramente observadas.^(1,3) Um padrão recentemente descrito de acometimento pulmonar intersticial é a fibrose centrolobular, que tem sido associada à aspiração pulmonar crônica por refluxo gastroesofágico.⁽⁴⁾ O exame anatomopatológico pulmonar é o método padrão ouro

para uma classificação precisa da DPI. A biópsia pulmonar a céu aberto é um procedimento invasivo indicado em apenas alguns casos, em virtude dos riscos potenciais. Em virtude da forte correlação entre padrão reticular e fibrose, a TCAR assumiu um papel fundamental na determinação da natureza do acometimento pulmonar intersticial e no estabelecimento de critérios de encaminhamento para biópsias e outros procedimentos em casos selecionados.⁽⁵⁾ No entanto, a TCAR é menos precisa em casos de opacidade em vidro fosco (OVF) porque esse padrão pode estar relacionado tanto a inflamação como a fibrose intersticial.^(6,7)

A literatura relata a utilidade da PET/TC com ¹⁸F-FDG na avaliação de doenças não neoplásicas e do tecido conjuntivo,⁽⁸⁾ bem como de doenças pulmonares inflamatórias^(9,10) e fibróticas.⁽¹¹⁻¹³⁾ Para a avaliação do metabolismo pulmonar, a PET/TC com ¹⁸F-FDG tem a

Endereço para correspondência:

Andréa Lima Bastos. Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, Sala 179, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9770. E-mail: andblima@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

vantagem de ser uma técnica não invasiva e permitir a avaliação quantitativa de todo o pulmão durante a aquisição das imagens. No entanto, a exposição à radiação deve ser levada em consideração. Embora a exposição à radiação na PET ocorra principalmente em virtude da incorporação de radiofármacos, o uso de PET e TCAR em conjunto pode aumentar essa exposição. No entanto, na maioria dos casos, os benefícios (isto é, as informações obtidas) superam os riscos e justificam o uso do método tanto na prática clínica como na pesquisa. Além disso, a exposição à radiação deve ser otimizada de modo que se use a menor dose possível de radiação.

Na ES, a ativação de macrófagos e células T na corrente sanguínea e nos tecidos é responsável pelo dano característico que ocorre à custa da produção de mediadores que regulam a inflamação e a fibrose. Esses mediadores têm sido investigados como possíveis substitutos da atividade inflamatória e fibrótica.⁽¹⁴⁾ Mediadores inflamatórios provenientes de diversas fontes, tais como o epitélio alveolar, macrófagos, linfócitos T ativados e o endotélio, estão relacionados ao dano intersticial.^(14,15) Já foram investigados os seguintes mediadores: *soluble tumor necrosis factor receptor 1* (sTNFR1), *soluble tumor necrosis factor receptor 2* (sTNFR2), *C-X-C motif chemokine ligand 8* (CXCL8), *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2), *C-X-C motif chemokine ligand 9* (CXCL9) e *C-X-C motif chemokine ligand 10* (CXCL10).⁽¹⁵⁾

O objetivo deste estudo foi investigar a correlação entre achados de TCAR e a atividade metabólica pulmonar nas regiões correspondentes por meio de PET/TC com ¹⁸F-FDG e marcadores inflamatórios em pacientes com DPI associada à ES.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado nos Departamentos de Pneumologia e Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte (MG). Foram recrutados pacientes adultos (com idade > 18 anos) com ES e acometimento pulmonar intersticial na TCAR. O diagnóstico de DPI associada à ES foi feito em conformidade com os critérios de 2013 do *American College of Rheumatology*.⁽¹⁶⁾ O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram os seguintes: a presença de outra(s) doença(s) do tecido conjuntivo além da ES, tabagismo atual ou prévio, diagnóstico de doença pulmonar ocupacional, doença pulmonar infecciosa aguda ou crônica, exposição conhecida a antígenos ambientais tóxicos ou medicamentos tóxicos, uso prévio de quimioterapia antineoplásica, pulsoterapia com ciclofosfamida e/ou metilprednisolona até seis meses antes da inclusão no estudo e sinais de aspiração pulmonar na TCAR. Níveis séricos de mediadores inflamatórios, dados clínicos e

dados referentes à função pulmonar foram coletados juntamente com os exames de imagem.

A PET/TC com ¹⁸F-FDG e a TCAR foram realizadas com um tomógrafo de PET/TC (Discovery 690; GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA) acoplado a um tomógrafo de 64 canais (LightSpeed VCT; GE Healthcare). Os participantes do estudo jejuaram durante no mínimo 6 h, sendo medida a glicemia antes da administração intravenosa de 3,7 MBq/kg (0,1 mCi/kg) do radiofármaco ¹⁸F-FDG.^(11,12)

Aproximadamente 50 min depois da administração de ¹⁸F-FDG, a TCAR foi realizada do ápice à base pulmonar em decúbito dorsal e apneia inspiratória máxima, sendo usados os seguintes parâmetros: espessura de corte = 0,6 mm, voltagem = 120 kV e corrente = 200 mA. Os dados foram reconstruídos com algoritmos específicos para estudo do pulmão e mediastino e avaliados com janela para o pulmão (nível: -700 UH; largura: 1.200 UH) e o mediastino (nível: 40 UH; largura: 400 UH).⁽⁸⁾

As imagens de PET/TC com ¹⁸F-FDG foram adquiridas com um tomógrafo helicoidal do crânio à coxa e um protocolo de baixa dose de radiação (voltagem: 90 kV; corrente modulada) para criar um mapa de atenuação e localizar as regiões anatômicas de interesse. Em seguida foi realizada a aquisição de imagens moleculares nas regiões correspondentes; as imagens foram adquiridas com tempo de aquisição de 2 min por posição no leito e reconstruídas em conformidade com o protocolo iterativo do fabricante, com 24 subgrupos e 4 iterações.^(8,12)

A captação do radiofármaco foi considerada anormal quando foi maior que a captação mediastinal.^(8,12) Esse procedimento foi realizado e interpretado por um médico nuclear sênior que desconhecia tanto o estado clínico dos pacientes como os padrões radiológicos, e que usou o *maximum standardized uptake value corrected for lean body mass* (SULmax, valor padronizado de captação máximo corrigido pela massa magra) no plano axial. Foram registrados os valores máximos para cada segmento pulmonar.

A atividade metabólica basal do parênquima pulmonar também foi calculada em regiões normais na TCAR, sendo usada para determinar a captação pulmonar de fundo e calcular a *target-to-background ratio* (TBR, relação alvo-fundo) conforme descrito por Groves et al.⁽¹⁶⁾ Para quantificar a média de atividade metabólica em cada lobo pulmonar, o volume de interesse foi avaliado visualmente nas imagens de TC por um radiologista torácico, sendo o *mean standardized uptake value corrected for lean body mass* (SULmean, valor padronizado de captação médio corrigido pela massa magra) calculado com o software PMOD, versão 3.609 (Bruker Corporation, Billerica, MA, EUA).

As imagens de TCAR foram analisadas por dois radiologistas seniores com mais de 20 anos de experiência em radiologia torácica e no diagnóstico de DPI, e que desconheciam os resultados da PET/TC com ¹⁸F-FDG. Todas as imagens foram interpretadas em estações de trabalho exclusivas. As diferenças de opinião

foram decididas por consenso entre os radiologistas. Os padrões de pneumonia intersticial crônica na TCAR avaliados no presente estudo foram PINE, PIU e PO. Além disso, foi também analisada a presença de OVF pura (isto é, sem alterações pulmonares intersticiais concomitantes), faveolamento, OVF com fibrose (padrão reticular, bronquiectasia ou faveolamento) e consolidação, cujas definições já foram estabelecidas.⁽¹⁷⁾ Segmentos sem lesões foram considerados normais. Os padrões reticulares foram considerados em conjunto com as demais variáveis que sugeriam a presença de doença fibrosante porque os participantes apresentavam doença pulmonar avançada. O SULmax e o SULmean de cada lobo pulmonar foram comparados aos padrões de TCAR identificados.

Os testes de função pulmonar foram realizados por um pneumologista sênior. O teste de caminhada de seis minutos foi realizado em conformidade com normas internacionais.⁽¹⁸⁾ Os volumes pulmonares e a DL_{CO} foram obtidos por meio de um sistema Collins (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA), e os resultados foram relatados em forma de números absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos para a população brasileira.⁽¹⁹⁾

Para determinar os níveis séricos de mediadores inflamatórios, foram colhidas, antes da realização da PET/TC, amostras de sangue dos pacientes com ES e de controles emparelhados por sexo e idade, já que ainda não há valores de referência. As quimiocinas foram quantificadas por ELISA sanduíche conforme as instruções do fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Os níveis séricos de sTNFR1, sTNFR2 e MIF também foram medidos.⁽¹⁴⁾ Os critérios de inclusão de controles foram os seguintes: idade > 18 anos, sem doença inflamatória crônica, sem doença maligna, sem uso de imunomoduladores nas seis semanas anteriores à coleta de sangue, sem cirurgia no mês anterior, sem trauma extenso no mês anterior, sem insuficiência renal ou hepática e sem gravidez.

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors, do teste de Shapiro-Wilk e de análise gráfica. As variáveis foram apresentadas em forma de mediana (mínimo e máximo). As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. A comparação univariada de médias e medianas foi realizada por meio do teste U de Mann-Whitney. As correlações entre variáveis contínuas foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar medianas em mais de dois grupos com distribuição não paramétrica. A concordância interobservadores foi medida pelo coeficiente kappa de Cohen. Todos os testes foram realizados com nível de significância (α) de 0,05, com o programa *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Dos 27 pacientes avaliados entre novembro de 2013 e novembro de 2014, 2 foram excluídos em virtude de um padrão exclusivo de pequenas vias aéreas na TCAR, 1 foi excluído em virtude do desenvolvimento de doença neoplásica, e 1 foi excluído em virtude da retirada do consentimento. Portanto, foram incluídos no estudo 23 pacientes. Destes, 78% eram do sexo feminino, e a média de idade foi de 47 anos. Os principais dados clínicos e dados referentes à função pulmonar são apresentados na Tabela 1. No momento da inclusão no estudo, 6 pacientes estavam em tratamento com prednisona (dose média: $8,7 \pm 4,0$ mg; intervalo: 5,0-15,0 mg), outros 6 estavam em tratamento com azatioprina, e 5 estavam em tratamento com metotrexato. Os resultados dos testes de função pulmonar mostraram que 7 pacientes (30,4%) apresentavam CPT normal e 15 (65,1%) apresentavam função pulmonar alterada. Destes, 9 (39,1%) apresentavam distúrbio ventilatório restritivo, 5 (21,7%) apresentavam distúrbio ventilatório misto e 1 (4,3%) apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo. Um paciente não conseguiu realizar as manobras necessárias para medir os volumes pulmonares.

Análise da TCAR

A TCAR revelou maior acometimento dos lobos inferiores, com predomínio de OVF com bronquiectasias

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com esclerose sistêmica (n = 23) e resultados dos testes de função pulmonar.^a

Característica	Valor
Sexo feminino	18 (78,0)
Idade, anos	47,6 \pm 12,5
Duração da doença, anos	11,8 \pm 8,7
Forma limitada	09 (39,1)
Forma difusa	14 (60,9)
Fenômeno de Raynaud ^b	21 (91,0)
Úlceras digitais ^b	06 (28,0)
Cicatrizes digitais periungueais ^b	05 (24,0)
Artralgia/artrite ^b	14 (64,0)
Pirose, disfagia, diarreia ^b	11 (48,0)
Telangiectasia ^b	04 (16,0)
Tosse e dispneia ^b	15 (65,0)
CPT, L	4,2 \pm 0,7
CPT, % do previsto	87,4 \pm 14,5
CVF, % do previsto	69,8 \pm 17,6
VEF ₁ , L	2,0 \pm 0,5
VEF ₁ , % do previsto	69,5 \pm 17,5
VEF ₁ /CVF	81,2 \pm 5,4
DL _{CO} , %	64,7 \pm 14,4
DTC6, metros	470,3 \pm 72,5
SpO ₂ , %	88,7 \pm 13,2

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média \pm dp. ^bVariáveis clínicas acumuladas durante a evolução da doença.

(90,0%), seguida de OVF pura (65,4%). Além disso, padrões de PINE, PIU e PO foram observados em 19 (82,7%), 3 (13,0%) e 1 (4,3%) dos pacientes, respectivamente. A concordância interobservadores foi de 0,82.

Análise da PET/TC com ^{18}F -FDG

A atividade metabólica foi analisada por meio da determinação do SULmax e do SULmean nos lobos pulmonares, da captação pulmonar de fundo em áreas normais e da TBR. Foram analisados 414 segmentos pulmonares, dos quais 140 (33,8%) apresentavam atividade metabólica suficiente para que se medisse o SULmax (Figura 1).

As medianas do SULmean, SULmax e TBR foram de 0,81 (0,44-1,69), 2,7 (1,50-5,30) e 4,91 (3,71-11,52), respectivamente. A média de captação pulmonar de fundo foi de 0,51 (0,083). Embora os maiores valores de captação de ^{18}F -FDG tenham sido observados no faveolamento, não houve diferenças significativas entre faveolamento e OVF quanto aos valores de captação de ^{18}F -FDG. As correlações entre os padrões de TCAR e os valores de captação de ^{18}F -FDG são apresentadas na Tabela 2.

Dos 13 lobos pulmonares com achados normais na TCAR, 12 (92,3%) não apresentavam atividade

metabólica significativa para que se medisse a captação. Além disso, a mediana do SULmean (0,63) foi semelhante ao SULmax basal (0,51). Não houve correlação entre os valores de captação de ^{18}F -FDG e variáveis clínicas e funcionais ou terapia concomitante (dados não apresentados). Além disso, não houve diferença entre os valores de SULmean e SULmax em pacientes com e sem dispneia (dados não apresentados). Não houve correlações entre as variáveis clínicas ou funcionais e os achados da PET/TC com ^{18}F -FDG, os achados da TCAR e os parâmetros de biomarcadores.

Mediadores inflamatórios

A Figura 2 mostra a comparação entre o grupo DPI associada à ES e o grupo controle quanto aos mediadores inflamatórios. As medianas das concentrações séricas de sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10 foram significativamente maiores no grupo DPI associada à ES do que no grupo controle. Por outro lado, houve diferenças significativas entre os padrões de TCAR no que tange aos níveis séricos de sTNFR2 ($p = 0,017$), CCL2 ($p = 0,001$), CXCL10 ($p = 0,049$), CXCL9 ($p = 0,011$) e MIF ($p = 0,023$; Figura 3).

Nas comparações múltiplas desses mediadores inflamatórios, o teste U de Mann-Whitney com correção de Bonferroni foi aplicado ao nível de significância, que

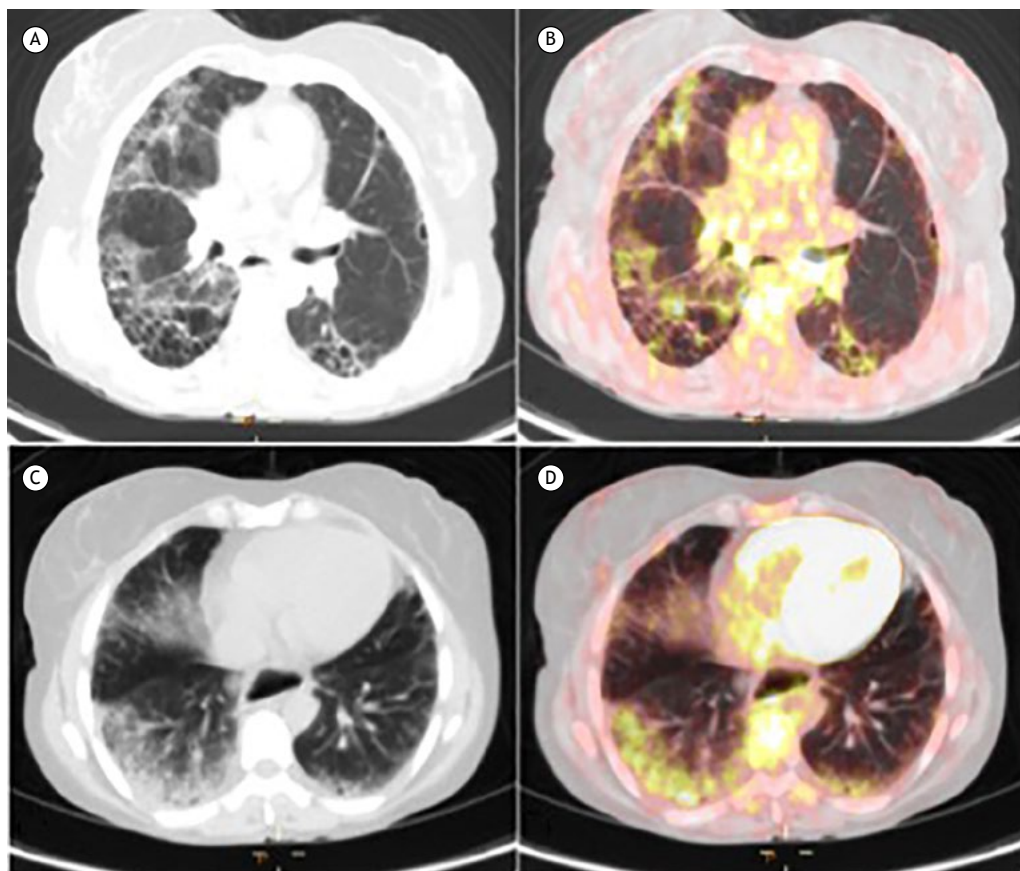


Figura 1. TC de tórax com baixa dose de radiação e PET/TC de tórax mostrando faveolamento (em A), com distribuição esparsa de captação anormal de ^{18}F -FDG (em B), e opacidade em vidro fosco (em C), com distribuição uniforme de captação anormal de ^{18}F -FDG (em D).

Tabela 2. Comparação da mediana do valor padronizado de captação máximo corrigido pela massa magra, do valor padronizado de captação médio corrigido pela massa magra e da relação alvo-fundo com padrões de TCAR nos lobos pulmonares.^a

PADRÕES DE TCAR						
	Faveolamento (n = 16)	OVF (n = 28)	p	OVFF (n = 53)	OVF (n = 28)	p*
SULmax	1,95 [0,0-3,8]	1,75 [0,0-3,8]	0,589	1,79 [0,0-5,3]	1,75 [0,0-3,8]	0,850
SULmean	0,92 [0,57-2,06]	3,4 [0,44-1,48]	0,179	0,77 [0,35-1,67]	0,79 [0,44-1,48]	0,980
TBR	4,0 [0,0-7,17]	0,0 [0,0-7,04]	0,880	3,6 [0,0-11,52]	0,0 [0,0-7,04]	0,195
	Normal (n = 13)	OVF (n = 28)		Normal (n = 13)	Faveolamento (n = 16)	
SULmax	0,0 [0,0-1,21]	1,75 [0,0-3,8]	0,001	0,0 [0,0-1,21]	1,95 [0,0-3,8]	0,002
SULmean	0,63 [0,46-0,76]	0,79 [0,44-1,48]	0,001	0,63 [0,46-0,76]	0,92 [0,57-2,06]	< 0,001
TBR	0,0 [0,0-2,57]	0,0 [0,0-7,04]	0,001	0,0 [0,0-2,57]	4,0 [0,0-7,17]	0,002

OVF: opacidade em vidro fosco pura; OVFF: opacidade em vidro fosco com fibrose (padrão reticular, bronquiectasia ou faveolamento); SULmax: *maximum standardized uptake value corrected for lean body mass* (valor padronizado de captação máximo corrigido pela massa magra); SULmean: *mean standardized uptake value corrected for lean body mass* (valor padronizado de captação médio corrigido pela massa magra); e TBR: *target-to-background ratio* (relação alvo-fundo). ^aValores expressos em forma de mediana (mínimo-máximo). *Teste U de Mann-Whitney. Nota: valores de SULmax e TBR iguais a zero estão relacionados a regiões sem qualquer atividade metabólica qualitativamente excepcional para medição.

foi fixado em 0,01. Como se pode observar na Figura 4, os níveis séricos de CCL2 foram significativamente maiores para OVF do que para faveolamento ($p = 0,007$). Os marcadores inflamatórios e os valores de captação de ^{18}F -FDG não apresentaram correlação significativa. Houve correlação negativa moderada entre a duração da doença e os mediadores inflamatórios ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Aumentou recentemente o número de estudos nos quais se empregou a PET/TC com ^{18}F -FDG na avaliação de DPI.^(10,11,13) O presente estudo envolveu pacientes com DPI associada à ES e o uso de PET/TC com ^{18}F -FDG. Os resultados mostraram atividade metabólica significativa para todos os padrões de TCAR. No entanto, houve notável atividade metabólica para faveolamento (um padrão de TCAR frequentemente associado a doença fibrótica) e OVF.⁽⁷⁾ Além disso, observou-se uma correlação entre OVF e níveis séricos de CCL2.

O padrão de OVF é conhecido como marcador de doença ativa ou em estágio inicial⁽⁷⁾; entretanto, a associação entre OVF e doença fibrótica na ES foi previamente sugerida por Shah et al.,⁽²⁰⁾ em uma coorte de 41 pacientes submetidos a TCAR seriada em um período de cinco anos. Os autores observaram que a progressão da fibrose foi mais comum do que a regressão das lesões após o tratamento com D-penicilamina, ciclofosfamida, ciclofosfamida + D-penicilamina ou prednisona em pacientes com OVF na TCAR.⁽²⁰⁾

Chen et al.⁽¹²⁾ demonstraram a sensibilidade da PET/TC com ^{18}F -FDG na avaliação da inflamação aguda

do parênquima pulmonar.⁽¹²⁾ Os autores avaliaram a resposta neutrofilica induzida pela instilação direta de endotoxina em um segmento pulmonar em indivíduos saudáveis e mostraram que a PET/TC com ^{18}F -FDG permitiu a quantificação da resposta inflamatória.⁽¹²⁾ Groves et al.⁽¹¹⁾ estudaram a atividade metabólica do parênquima pulmonar em 36 pacientes com fibrose, incluindo fibrose idiopática com achados típicos na TCAR (18 pacientes) e fibrose relacionada a outras doenças pulmonares difusas. Segundo os autores, a média de SULmax foi de 2,8, e houve predomínio de atividade em áreas de faveolamento.

No presente estudo, a PET não foi útil para monitorar a DPI em pacientes com ES, pois não demonstrou diferenças significativas entre atividade inflamatória e áreas fibróticas, como sugerem os achados de captação semelhante para imagens de OVF e faveolamento. No entanto, se levarmos em consideração que a ES é uma doença caracterizada por envolvimento difuso do parênquima, a ausência de captação significativa de ^{18}F -FDG em segmentos pulmonares que apresentam lesões parenquimatosas sugere que a PET/TC com ^{18}F -FDG é útil para demonstrar a estabilidade da doença. Recentemente, três estudos retrospectivos avaliaram imagens de PET/TC de pacientes com ES sob investigação de doença neoplásica; os estudos mostraram que a captação pulmonar de ^{18}F -FDG na linha de base foi significativamente maior em pacientes com DPI progressiva do que naqueles com DPI estável.⁽²¹⁻²³⁾ Como demonstraram Peelen et al., a PET/TC com ^{18}F -FDG pode distinguir pacientes com DPI associada à ES de pacientes com ES sem DPI porque em seu estudo a captação pulmonar de ^{18}F -FDG foi

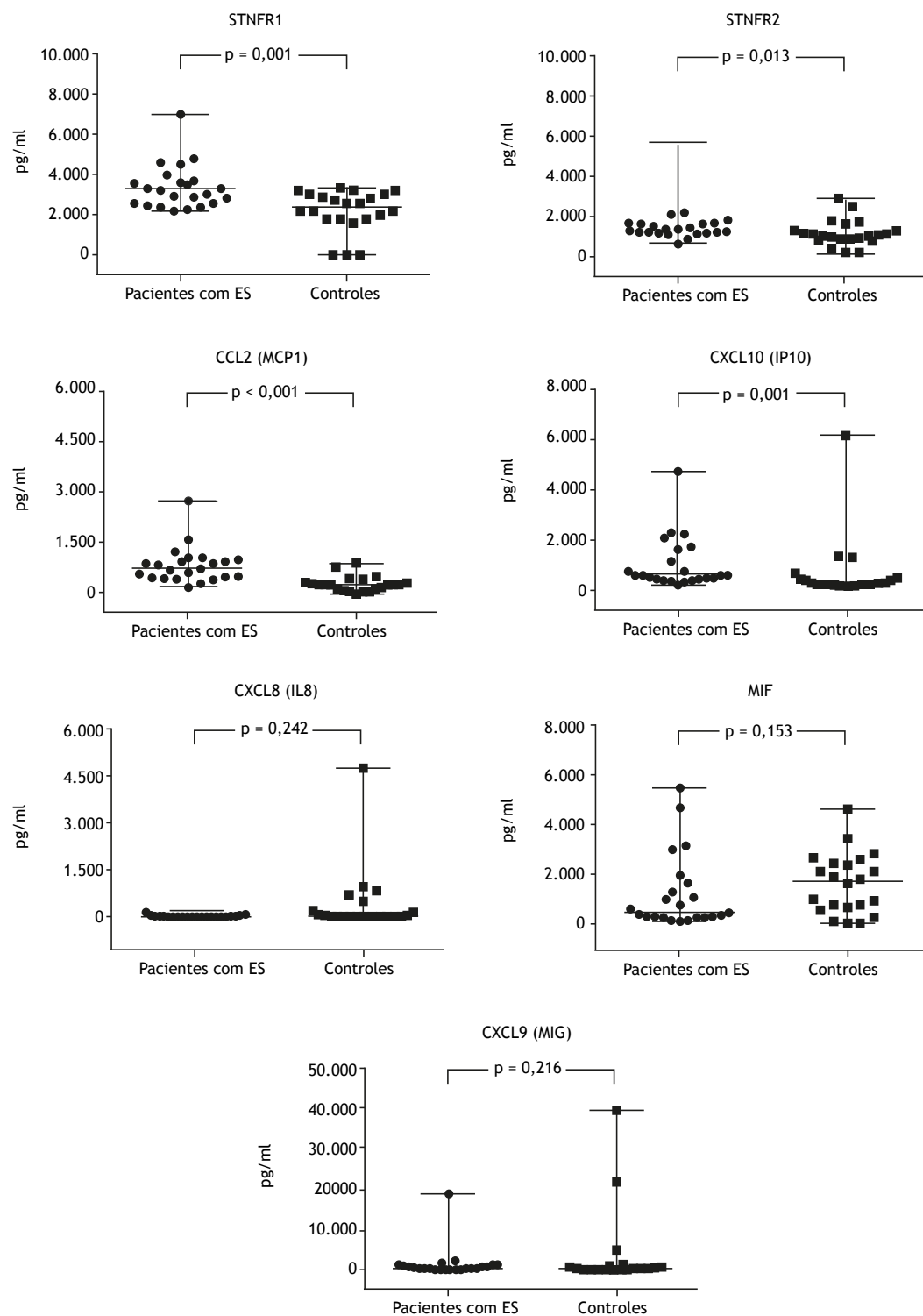


Figura 2. Análise comparativa dos níveis séricos de mediadores inflamatórios em pacientes com esclerose sistêmica (ES; n = 23) e controles (n = 22). Teste U de Mann-Whitney para a determinação dos valores de p. sTNFR1: *soluble tumor necrosis factor receptor 1*; sTNFR2: *soluble tumor necrosis factor receptor 2*; CXCL8: *C-X-C motif chemokine ligand 8*; MIF: *macrophage migration inhibitory factor*; CCL2: *C-C motif chemokine ligand 2*; CXCL10: *C-X-C motif chemokine ligand 10*; e CXCL9: *C-X-C motif chemokine ligand 9*.

significativamente maior na DPI associada à ES do que na ES sem DPI.⁽²¹⁾

A quantificação da captação de ¹⁸F-FDG no parênquima pulmonar é desafiadora e altamente dependente dos

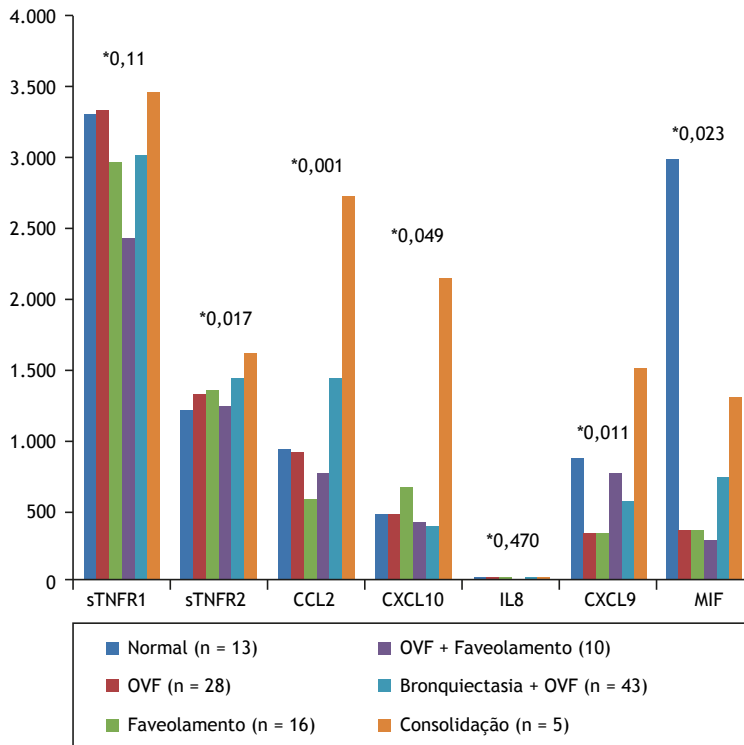


Figura 3. Análise comparativa da mediana dos níveis séricos de mediadores inflamatórios e padrões de TCAR. *Teste de Kruskal-Wallis para a determinação dos valores de p. sTNFR1: *soluble tumor necrosis factor receptor 1*; sTNFR2: *soluble tumor necrosis factor receptor 2*; CCL2: *C-C motif chemokine ligand 2*; CXCL10: *C-X-C motif chemokine ligand 10*; CXCL8: *C-X-C motif chemokine ligand 8*; CXCL9: *C-X-C motif chemokine ligand 9*; MIF: *macrophage migration inhibitory factor*; e OVF: opacidade em vidro fosco.

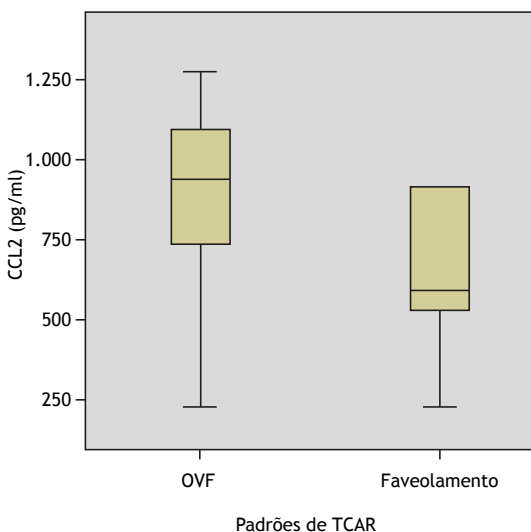


Figura 4. Diferenças entre achados de opacidade em vidro fosco (OVF) e faveolamento na TCAR quanto à mediana dos níveis séricos de CCL2. $p = 0,007$ (teste U de Mann-Whitney).

movimentos respiratórios e do sinal dos compartimentos de sangue e água. O método ideal para quantificar a captação pulmonar de ^{18}F -FDG deveria refletir exclusivamente a atividade metabólica nas células pulmonares para determinar seu papel patogênico.

Embora alguns métodos tenham sido testados, nenhum foi capaz de fornecer essa informação. Assim, a comparação com dados clínicos é necessária para interpretar corretamente os parâmetros de quantificação da PET.⁽²⁴⁾

Poucos estudos avaliaram o papel da correção das frações de ar e sangue vs. imagens não corrigidas de PET/TC com ^{18}F -FDG. Embora não tenhamos feito essas correções, há relatos de que são importantes,^(12,25) e o fato de não as termos feito poderia explicar por que não observamos uma relação clara entre o sinal de PET com ^{18}F -FDG e outras medidas.

A identificação visual de pequenas variações na captação de ^{18}F -FDG no parênquima pulmonar é frequentemente difícil, especialmente quando há lesões parenquimatosas altamente heterogêneas.^(20,26,27) A TBR é uma medida da variação na captação pulmonar de ^{18}F -FDG. Quando próxima de 1, a TBR pode indicar captação uniforme de ^{18}F -FDG, e recentemente se estabeleceu uma relação entre TBR elevada e sobrevida curta na fibrose pulmonar idiopática.⁽²⁸⁾ No presente estudo, observamos TBR elevada nos padrões de fibrose e OVF, especialmente em áreas de faveolamento (TBR = 4,02). Portanto, consideramos apropriado adicionar o valor de captação de ^{18}F -FDG ao do de todo o pulmão por meio da determinação do SULmean por segmentação volumétrica dos lobos pulmonares, além de medir o SULmax qualitativamente nas áreas

de interesse.⁽¹³⁾ Os valores de SULmax estão incluídos nessa análise volumétrica (SULmean), que resulta em valores muito mais baixos.

Bonnella et al.⁽¹⁵⁾ fizeram uma revisão do papel de biomarcadores na DPI associada a doenças do tecido conjuntivo. Embora tenham relatado várias correlações entre níveis aumentados de proteínas e quimiocinas derivadas do pulmão e a presença ou gravidade da DPI nesses pacientes, os autores afirmaram que individualmente não têm valor preditivo, e que é possível que a previsão da doença dependa principalmente da análise combinatória de muitos desses mediadores.⁽¹⁵⁾

No presente estudo, os mediadores inflamatórios cujos níveis séricos foram maiores nos pacientes com DPI associada à ES do que nos controles, isto é, sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10, estão diretamente envolvidos na etiopatogenia da ES. De fato, Hasegawa et al. relataram que os níveis de CXCL10, CXCL9 e CCL2 foram maiores em pacientes com ES do que em controles, e que as variações de CCL2 ao longo dos três anos de estudo indicam atividade de doença cutânea e pulmonar na ES.⁽²⁹⁾

No que tange à associação entre citocinas e padrões de TCAR, níveis mais elevados de CCL2 foram observados quando predominou a OVF ($p = 0,007$). A CCL2 é uma quimiocina conhecida por estimular a inflamação e a produção de colágeno por meio da ativação de fibroblastos e inibição da produção de prostaglandina E2 pelas células epiteliais alveolares, o que por sua vez resulta em maior proliferação de fibroblastos, corroborando assim seu importante papel na gênese da fibrose.⁽³⁰⁻³²⁾ Assim, a correlação entre CCL2 e OVF pode indicar um predomínio de atividade fibrótica nessas áreas em virtude de fibroblastos ativos provavelmente presentes no acometimento pulmonar precoce. O impacto da atividade fibroblástica na captação pulmonar de ¹⁸F-FDG é apoiado por um estudo pré-clínico de Bondue et al., que demonstraram captação pulmonar de ¹⁸F-FDG em um estágio fibrótico tardio e uma importante redução do recrutamento de leucócitos marcados em um modelo de fibrose pulmonar em camundongos.⁽³³⁾

As principais limitações do presente estudo incluem o pequeno tamanho da amostra, em virtude do fato de

se tratar de um estudo realizado em um único centro, e o alto custo da PET com ¹⁸F-FDG, dificultando a realização de outras análises; não obstante, critérios rigorosos de seleção foram adotados para garantir a homogeneidade da amostra. Por outro lado, a análise segmentar do parênquima pulmonar melhorou a análise dos padrões da TCAR e sua correspondência com os resultados da PET/TC com ¹⁸F-FDG. Outro ponto a ser considerado é que o uso de imunomoduladores por alguns pacientes pode ter influenciado os níveis de citocinas e a captação de ¹⁸F-FDG na PET/TC; entretanto, os medicamentos não puderam ser interrompidos, em virtude dos possíveis riscos de sua retirada. Pelo mesmo motivo, o exame anatomopatológico pulmonar não foi usado como referência na comparação dos métodos estudados. Correlações entre padrões de TCAR, atividade metabólica, mediadores inflamatórios e variáveis clínicas e funcionais não puderam ser demonstradas neste estudo, provavelmente em virtude do pequeno tamanho da amostra.

Vale a pena mencionar que estudos transversais impedem que se estabeleçam relações causais. Como corolário, o significado desses efeitos não pode ser intuído em pacientes em estágios de doença anteriores aos aqui investigados. No entanto, a homogeneidade da amostra, a aquisição simultânea de imagens de TCAR, o uso de PET/TC com ¹⁸F-FDG, a coleta contemporânea de mediadores inflamatórios séricos e os testes de função pulmonar tornaram os resultados adequados aos objetivos do estudo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

ALB, RAC e GAP: concepção e desenho do estudo. ALB, RAC, GAP, MM, EVM, MT e FPSTS e CSF: interpretação e análise dos dados. ALB, RAC, GAP, EVM e MM: redação e revisão do manuscrito do conteúdo intelectual importante. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

1. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-320. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)
2. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii40-iii44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep109>
3. Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(4):239-245. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000083860.27509.f1>
4. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*. 2009;77(4):389-397. <https://doi.org/10.1159/000156958>
5. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989 Apr;171(1):111-6. <https://doi.org/10.1148/radiology.171.1.2928513>
6. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*. 1992;47(9):738-742. <https://doi.org/10.1136/thx.47.9.738>
7. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v59-v61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken271>
8. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Dobashi H, Kameda T. Clinical value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with connective tissue disease. *Jpn J Radiol*. 2010;28(6):405-413. <https://doi.org/10.1007/s11604-010-0445-x>
9. Capitanio S, Nordin AJ, Noraini AR, Rossetti C. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future

- perspectives. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):247-258. <https://doi.org/10.1183/16000617.0051-2016>
10. Chen DL, Bedient TJ, Kozlowski J, Rosenbluth DB, Isakow W, Ferkol TW, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lung antiinflammatory response evaluation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):533-539. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0501OC>
 11. Groves AM, Win T, Screaton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2009;50(4):538-545. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057901>
 12. Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(5):1602-1609. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01429.2005>
 13. Win T, Lambrou T, Hutton BF, Kayani I, Screaton NJ, Porter JC, et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(3):521-528. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1986-7>
 14. Lota HK, Renzoni EA. Circulating biomarkers of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:121439. <https://doi.org/10.1155/2012/121439>
 15. Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(2):181-200. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371527>
 16. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-2747. <https://doi.org/10.1002/art.38098>
 17. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
 18. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
 19. Souza RB, Pereira CA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(3):155-165.
 20. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging.* 2007;22(2):120-124. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000213572.16904.40>
 21. Peelen DM, Zwezerijnen BGJC, Nossent EJ, Meijboom LJ, Hoekstra OS, Van der Laken CJ, et al. The quantitative assessment of interstitial lung disease with positron emission tomography scanning in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1407-1415. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez483>
 22. Ledoult E, Morelle M, Soussan M, Mékinian A, Béhal H, Sobanski V, et al. ¹⁸F-FDG positron emission tomography scanning in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02460-8>
 23. Bellando-Randone S, Tartarelli L, Cavigli E, Tofani L, Bruni C, Lepri G, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT and lung involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(4):577-578. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213376>
 24. Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(5):1602-1609. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01429.2005>
 25. Chen DL, Cheriyan J, Chilvers ER, Choudhury G, Coello C, Connell M, et al. Quantification of Lung PET Images: Challenges and Opportunities. *J Nucl Med.* 2017;58(2):201-207. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184796>
 26. Lambrou T, Groves AM, Erlandsson K, Screaton N, Endozo R, Win T, et al. The importance of correction for tissue fraction effects in lung PET: preliminary findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(12):2238-2246. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1906-x>
 27. Schroeder T, Melo MF, Venegas JG. Analysis of ²[Fluorine-¹⁸]Fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake kinetics in PET studies of pulmonary inflammation. *Acad Radiol.* 2011;18(4):418-423. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2010.11.019>
 28. Chen DL, Mintun MA, Schuster DP. Comparison of methods to quantitate ¹⁸F-FDG uptake with PET during experimental acute lung injury. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1583-1590.
 29. Win T, Screaton NJ, Porter JC, Ganeshan B, Maher TM, Fraioli F, et al. Pulmonary ¹⁸F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):806-815. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3917-8>
 30. Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):231-237. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1610-4>
 31. Bandinelli F, Del Rosso A, Gabrielli A, et al. CCL2, CCL3 and CCL5 chemokines in systemic sclerosis: the correlation with SSC clinical features and the effect of prostaglandin E1 treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S44-S49.
 32. Lindahl GE, Stock CJ, Shi-Wen X, Leoni P, Sestini P, Howat SL, et al. Microarray profiling reveals suppressed interferon stimulated gene program in fibroblasts from scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 2013;14(1):80. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-80>
 33. Bondue B, Sherer F, Van Simaëys G, Doumont G, Egrise D, Yakoub Y, et al. PET/CT with ¹⁸F-FDG- and ¹⁸F-FBEM-labeled leukocytes for metabolic activity and leukocyte recruitment monitoring in a mouse model of pulmonary fibrosis. *J Nucl Med.* 2015;56(1):127-132. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147421>