



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de Revisão

Tomografia por emissão de pósitrons com FDG-¹⁸F na avaliação de pacientes com artrite reumatoide – revisão sistemática



Dalton Alexandre dos Anjos^{a,*} e Licia Maria Henrique da Mota^b

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; Centro de Medicina Nuclear do Hospital Universitário de Brasília, Clínica Núcleos e Serviço de PET/CT do Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, Brasil

^b Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de julho de 2012

Aceito em 18 de julho de 2014

On-line em 28 de setembro de 2014

Palavras-chave:

Tomografia por emissão de

pósitrons (PET)

Flúor-18 (FDG-¹⁸F)

Artrite reumatoide

R E S U M O

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença caracterizada pela inflamação da membrana sinovial. Diversos autores têm investigado o papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com flúor-18 (FDG-¹⁸F) na AR.

Objetivos: Revisão sistemática da literatura atual sobre o papel do PET com FDG-¹⁸F no diagnóstico, determinação da atividade da doença e avaliação da resposta ao tratamento em pacientes com AR.

Métodos: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, Biblioteca Cochrane, Lilacs, Pubmed e Scopus nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando as palavras-chave «artrite reumatoide», «sinovite», «FDG», «PET», «metabolismo glicolítico» e «atividade da doença».

Resultados: 142 artigos foram inicialmente identificados, dos quais apenas 40 relacionavam-se diretamente ao tema. Foram selecionados 12 artigos originais e três relatos de caso que preenchiam os critérios de inclusão.

Discussão: A presença de fibroblastos e macrófagos ativados no *pannus* é responsável pela intensa captação periarticular de FDG-¹⁸F. Os padrões de captação não permitem o diagnóstico diferencial com outras artrites. A intensidade de captação e o número de articulações envolvidas são parâmetros metabólicos de atividade da doença que apresentam boa correlação com os índices compostos. Estudos longitudinais de PET têm se mostrado úteis na avaliação da resposta ao tratamento com anti-TNF. Quando realizado precocemente, PET pode prever a resposta terapêutica.

Conclusão: Embora o real papel dessa nova técnica na investigação da AR ainda não esteja estabelecido, PET com FDG-¹⁸F é uma ferramenta promissora na determinação da atividade e na predição de resposta ao tratamento de pacientes com AR.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: daltonanjos@unb.br (D.A. dos Anjos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.07.002>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Positron emission tomography with ¹⁸F-FDG in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis - a systematic review

A B S T R A C T

Keywords:

Positron emission tomography (PET)
Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG)
Rheumatoid arthritis

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a disease characterized by inflammation of the synovial membrane. Several authors have investigated the role of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) in RA.

Objectives: To systematically review the current literature on the role of ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis, determination of disease activity and assessment of treatment response in patients with RA.

Methods: Searches were conducted in Medline, Cochrane Library, Lilacs, Pubmed and Scopus in Portuguese, English and Spanish languages, using the keywords «rheumatoid arthritis», «synovitis», «FDG», «PET», «glycolytic metabolism» and «disease activity».

Results: 1420 articles were initially identified, of which only 40 were related directly to the subject. Twelve original articles and three case reports that met the inclusion criteria were selected.

Discussion: The presence of activated macrophages and fibroblasts in pannus are responsible for the intense periarticular uptake of ¹⁸F-FDG. The uptake patterns do not allow the differential diagnosis with other arthritides. The uptake intensity and the number of joints involved are metabolic parameters of disease activity that correlate well with the composite indices. Longitudinal studies of PET have proven useful in assessing the response to treatment with anti-TNF. When performed early, PET can predict the therapeutic response.

Conclusion: Although the actual role of this new technique for the investigation of RA is not yet established, ¹⁸F-FDG PET is a promising tool in determining the activity and prediction of response to treatment of patients with RA.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica autoimune caracterizada pela inflamação crônica da membrana sinovial. Sua prevalência em adultos é de até 1%. Quando não adequadamente tratada, pode levar à destruição osteoarticular e a limitações funcionais com profundo impacto socioeconômico.¹

A sinovite reumatoide apresenta intenso infiltrado inflamatório associado à neovascularização e à proliferação da membrana sinovial. A membrana sinovial espessada e inflamada, também conhecida como *pannus*, está diretamente ligada à destruição óssea e articular.²

O diagnóstico da AR em sua fase inicial (intervalo de até 12 meses após a manifestação dos primeiros sintomas) é de importância primordial para o sucesso do tratamento. Instituir tratamento adequado nesse intervalo, também conhecido como «janela de oportunidade terapêutica», pode evitar ou limitar de forma considerável as sequelas da AR a longo prazo.^{3,4} No entanto, esse diagnóstico em fase inicial pode apresentar dificuldades. Inúmeras condições podem se manifestar clinicamente de forma semelhante à AR, incluindo doenças infecciosas, doenças reumáticas sistêmicas, espondiloartrites, artrites por deposição de cristais, doenças endócrinas e neoplásicas.^{1,3,4}

Exames laboratoriais, como as provas de atividade inflamatória (velocidade de homossedimentação – VHS – e proteína C reativa – PCR), não são específicos, e o fator reumatoide (FR) pode estar ausente em mais de 30% dos pacientes na fase

inicial da doença.⁵ A dosagem de anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados (ACPA), incluindo a pesquisa de anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) é bastante específica, mas sua sensibilidade é limitada (70%-75%).^{1,3}

Métodos de diagnóstico por imagem, como a radiografia convencional, têm sido usados no auxílio diagnóstico da AR inicial, mas geralmente detectam alterações estruturais ósseas e cartilaginosas que ocorrem tardiamente na história natural da doença. A ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM) também têm sido empregadas, sendo que a RM mostra grande potencial da determinação da espessura da membrana sinovial e na detecção de edema medular ósseo, sendo considerada por muitos autores o padrão-ouro (em termos de exames de imagem) para diagnóstico da sinovite.^{1,3,6}

Apesar de diversos avanços no conhecimento da fisiopatogenia, do diagnóstico e do tratamento da AR, os indicadores diagnósticos e prognósticos atuais (clínicos, laboratoriais e radiográficos) têm valor restrito para o diagnóstico precoce e para o estabelecimento de prognóstico individual.^{3,7}

O retardo em várias semanas para estabelecer o diagnóstico em pacientes com artrite priva aqueles com AR do tratamento adequado na janela de oportunidade terapêutica. Nesse contexto, outras estratégias diagnósticas têm sido estudadas utilizando as novas tecnologias de diagnóstico por imagem disponíveis atualmente.⁸

A tomografia por emissão de pósitrons, também conhecida como PET (*Positron Emission Tomography*) é uma ferramenta muito utilizada em oncologia. Células neoplásicas exibem um metabolismo glicolítico exuberante e, assim sendo,

consomem muita glicose. As imagens de PET de pacientes com câncer demonstram intensa captação da fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18 (FDG-¹⁸F) pelos tumores malignos e suas metástases.⁹

O FDG-¹⁸F é um análogo da glicose ligado a um isótopo radioativo, o flúor-18. Essa molécula tem comportamento semelhante ao da glicose, sendo avidamente captada por células com intenso metabolismo glicolítico. Há muito se sabe que processos infecciosos e inflamatórios também exibem hipercaptação de FDG-¹⁸F. O aumento da expressão de proteínas transportadoras de glicose (GLUT tipos I e III) pelas membranas dos leucócitos presentes nos sítios inflamatórios, sobretudo os neutrófilos e macrófagos, leva a essa hipercaptação. Esse mecanismo fisiopatológico explica por que a intensidade de captação de FDG-¹⁸F é diretamente proporcional à intensidade da atividade dos processos inflamatórios.¹⁰⁻¹² O PET com FDG-¹⁸F é, portanto, capaz de detectar e quantificar diretamente os sítios articulares e extra-articulares de aumento da atividade inflamatória. Isso o coloca em posição de vantagem em relação aos outros métodos de diagnóstico por imagem, que detectam alterações indiretas da AR, tais como erosões (radiografia), o aumento do fluxo sanguíneo (*doppler*), aumento da espessura da membrana sinovial (ultrassonografia), a presença de edema ósseo (ressonância magnética) ou o aumento da atividade osteoblástica (cintilografia óssea).

Os primeiros relatos do uso do PET na AR são datados de 1995. Pesquisadores do Massachusetts General Hospital em Boston relataram hipercaptação acentuada de FDG-¹⁸F em dois pacientes com diagnóstico de AR e sinovite clinicamente ativa nos carpos.¹³ Desde então, a utilidade do PET com FDG-¹⁸F no manejo da AR tem sido investigada por vários autores.

Objetivo

O propósito deste artigo foi o de realizar uma revisão sistemática da literatura atual sobre o papel do PET com FDG-¹⁸F no diagnóstico, na determinação da atividade da doença e na avaliação da resposta ao tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) em pacientes com AR.

Métodos

No período de março a junho de 2011, foram realizadas buscas por meio das seguintes bases de dados: Medline (1980-2012), Biblioteca Cochrane, Lilacs, Pubmed (1980-2012) e Scopus, nos idiomas português, inglês e espanhol. As palavras-chave utilizadas foram «artrite reumatoide» (*rheumatoid arthritis*), «sinovite» (*synovitis*), «FDG», «PET», «metabolismo glicolítico» (*glucose metabolism*) e «atividade da doença» (*disease activity*).

Os critérios de inclusão foram: artigos originais ou relatos de caso que tratassem sobre o papel do PET na artrite reumatoide e que contivessem uma descrição adequada sobre os materiais, métodos e resultados obtidos. Foram excluídos artigos de revisão, cartas ao editor e editoriais.

O título e o resumo dos artigos obtidos na pesquisa inicial foram revisados por dois observadores independentes a fim de se identificar aqueles que eram relevantes. Uma

revisão da versão integral foi realizada em todos aqueles que preenchiem os critérios de inclusão e as referências bibliográficas desses artigos foram analisadas a fim de se destacar fontes adicionais. Foram considerados, para fins do estudo, os artigos selecionados após concordância dos dois observadores.

Dos estudos selecionados, foram observados os seguintes dados: tipo de estudo, tamanho da amostra, instrumentos utilizados, análise estatística e resultados.

Resultados

Cento e quarenta e dois artigos foram inicialmente identificados nas bases de dados citadas, dos quais apenas 40 relacionavam-se diretamente com o tema pesquisado. Desse, 14 foram excluídos por serem artigos de revisão, seis porque não incluíam pacientes com AR, quatro porque não continham uma descrição adequada dos materiais e métodos e um porque não utilizava o FDG-¹⁸F como radiotraçador (*tabela 1*). Os 12 artigos originais selecionados foram classificados pelos autores em: Estudos experimentais, Diagnóstico, Avaliação da atividade da doença e Avaliação de resposta ao tratamento. A *tabela 2* resume os tipos de estudos, as amostras analisadas, as principais características técnicas, os índices clínicos e os outros métodos de diagnóstico utilizados pelos diversos trabalhos, assim como seu desfecho primário. Também foram incluídos três relatos de caso.

Estudos experimentais

Estudos experimentais com animais e culturas de células têm investigado o mecanismo fisiopatológico envolvido na captação periarticular de FDG-¹⁸F em pacientes com AR. Matsui et al.¹⁴ utilizaram um modelo animal (ratos). A artrite foi induzida pela injeção intradérmica de colágeno bovino. Os ratos foram sacrificados imediatamente após realizar as imagens de PET. A histologia e a macroautoradiografia das articulações com artrite foram comparada às imagens de PET. Observou-se que as áreas de hipercaptação acentuada de FDG-¹⁸F correspondiam às áreas de *pannus* e destruição óssea; já as áreas de hipercaptação moderada eram representadas por hiperplasia das células da camada sinovial e pela presença de infiltrado inflamatório. Neutrófilos e macrófagos eram as células que predominavam nesses sítios.

Os autores realizaram, ainda, um experimento *in vitro* para determinar a captação de FDG-³H por neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e linfócitos T expostos a algumas citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-1 e IL-6). A captação de FDG-³H pelos macrófagos foi maior quando estimulados por TNF α do que por IL-1 ou IL-6. Fibroblastos exibiram captação mais intensa do que a observada nos macrófagos, sobretudo sob estímulo de TNF α ou IL-1. Em contraste, neutrófilos e linfócitos T não demonstraram hipercaptação de FDG-³H sob estímulo dessas citocinas. Esses resultados sugerem que o hipermetabolismo glicolítico observado nas articulações de pacientes com AR está intimamente relacionado à presença do *pannus* e ao infiltrado de macrófagos e fibroblastos ativados.¹⁴

Portanto, há substrato fisiopatológico para explicar a avidez de glicose marcada pelas células inflamatórias presentes

Tabela 1 – Processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

Quantidade de artigos	Tipo de artigo	Critério de seleção	Status após o processo de seleção	Total
12	Artigo original	Atendeu aos critérios de inclusão	Inclusão	15
3	Relato de Caso	Atendeu aos critérios de inclusão		
14	Artigo de revisão	Revisão sobre o tema	Exclusão	25
6	Artigo original	Não incluiu pacientes com AR		
4	Artigo original	Materiais e métodos não foram descritos de maneira adequada		
1	Artigo original	Não utilizou o análogo da glicose (FDG- ¹⁸ F) como radiotraçador do PET		

AR, artrite reumatoide; PET, tomografia por emissão de pósitrons.

no *pannus*. Tais observações justificam porque o PET com FDG-¹⁸F é um método que detecta, de modo direto, os sítios de atividade da AR. As alterações identificadas nas imagens de PET revelam a protagonista da fisiopatologia da AR, que é a inflamação da membrana sinovial. Este conhecimento tem levado vários pesquisadores a testar o PET com FDG-¹⁸F como um método de capaz de diagnosticar e demonstrar a atividade da AR.

Diagnóstico

A artrite inflamatória e a rigidez matinal prolongada, associadas à presença de fator reumatoide, provas de atividade inflamatória e autoanticorpos séricos positivos, favorecem o diagnóstico da AR.^{4,3} Porém, muitas vezes as manifestações clínicas e laboratoriais não são típicas. Por este motivo, o diagnóstico AR tem sido baseado em critérios clínicos e laboratoriais preestabelecidos.¹⁵ Alguns autores testaram o PET como ferramenta de diagnóstico diferencial nas artrites.

Okabe et al.¹⁶ tentaram estabelecer padrões de captação de FDG-¹⁸F específicos para a AR, que fossem capazes diferenciá-la de outras artrites. Setenta pacientes com artrite, sendo 30 com AR, foram incluídos num estudo para tentar estabelecer um padrão de distribuição de FDG-¹⁸F. Noventa por cento dos pacientes com AR exibiram hipermetabolismo poliarticular. Contudo, outras doenças também se manifestaram com hipermetabolismo poliarticular, tais como a doença mista do tecido conjuntivo, a esclerose sistêmica e a síndrome RS3PE (do inglês *Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting oedema syndrome*). O envolvimento atlantoaxial foi exclusivo dos pacientes com AR. Alguns sítios de hipermetabolismo foram característicos de outras doenças, tais como a captação nas articulações sacroilíacas em pacientes com espondilite anquilosante, hiper captação hepática, esplênica e medular óssea em pacientes com doença de Still do adulto e hipermetabolismo arterial na polimialgia reumática.

Há que se destacar que sítios de atividade extra-articular da AR também podem apresentar hipermetabolismo, tais como linfonodos e nódulos subcutâneos^{17,18} e este aspecto não foi abordado por Okabe et al.,¹⁶ o que poderia ter contribuído para a diferenciação das artrites (fig. 1).

Elzinga et al.¹⁹ compararam as imagens de PET em pacientes com AR (n = 17), osteoartrite (n = 6) e fibromialgia (n = 5). Como era de se esperar, pacientes com fibromialgia não apresentaram áreas de hipermetabolismo articular. O número de

articulações hipermetabólicas nos pacientes com AR (88) foi significativamente maior que nos pacientes com osteoartrite (12) ($p < 0,001$). Contudo, a intensidade de captação não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos. Isto indica que o PET não é uma boa ferramenta para o diagnóstico diferencial dessas doenças.

Avaliação da atividade da doença

A atividade da AR pode ser medida por diversos parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos. Os índices compostos de atividade da doença são os mais utilizados e aceitos entre os reumatologistas. Os métodos de diagnósticos por imagem têm sido reservados para casos específicos.^{3,6}

Há diversos estudos relacionando os achados do PET com os índices de atividade da doença e outros métodos de diagnóstico por imagem, como a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM). Roivainen et al.²⁰ demonstraram uma boa correlação entre a intensidade de captação de FDG-¹⁸F (*standard uptake value* – SUV) com o volume da membrana sinovial em 10 pacientes com sinovite clinicamente ativa. Palmer et al.²¹ identificaram uma boa correlação entre o SUV e o volume de *pannus* que realçava ao contraste paramagnético nas ponderações com supressão de gordura à RM em 12 pacientes com artrite.

Beckers et al.²² compararam os achados do PET com alguns parâmetros clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos de AR. Vinte e um pacientes com AR clinicamente ativa (critérios do ACR 1987) realizaram um estudo prospectivo que incluiu o PET com FDG-¹⁸F. O DAS₂₈ médio era 7,4 (5,2 – 8,5) e o SDAI médio era 60,2 (34,9 – 75,5). Todos estavam há pelo menos dois meses sem usar qualquer DMCD. Treze controles sem história de dor articular foram incluídos. O PET foi negativo em todos os controles. Das 356 articulações avaliadas, 225 (63%) foram positivas ao PET. A quantidade de articulações metabolicamente positivas foi inferior ao número de articulações doloridas (266%-75%) ou edemaciadas (282%-79%) e superior ao número de articulações positivas à ultrassonografia (199%-56%). As articulações positivas ao PET e à ultrassonografia (n = 27) apresentavam uma espessura média da membrana sinovial significativamente maior (8,2 ± 0,9 mm) que as articulações positivas ao PET e negativas à US (n = 6) (2,9 ± 0,5 mm). Houve correlação estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre o PET e todos os parâmetros clínicos analisados, exceto a duração da rigidez matinal e a avaliação da

Tabela 2 – Tipos de estudo, amostras analisadas, principais características técnicas, índices clínicos e outros métodos de imagem utilizados

Autor e referência	Desenho do Estudo	Número de indivíduos	Número de controles	Técnica utilizada	Articulações avaliadas por paciente	Outros índices clínicos ou métodos diagnósticos	Desfecho primário
Matsui et al.[15]	Experimental	5	4	PET	-	Macroautorradiografia, Histologia	Comparar PET com macroautorradiografia e histologia
Okabe et al.[16]	Clínico Retrospectivo	72 pacientes (30 com AR)	-	PET ou PET/CT	19	-	Diagnóstico
Elzinga et al.[19]	Clínico Transversal	14 com AR, 6 com OA	5 com FM	PET	22	-	Diagnóstico
Palmer et al.[21]	Clínico Prospectivo	12 com AI	-	PET	1	RM	Avaliação de Atividade da Doença
Roivonen et al.[20]	Clínico Prospectivo	2 com AR, 6 com AI, 1 com EA, 1 EAI	-	PET	1	RM contrastada	Avaliação de Atividade da Doença
Beckers et al.[22]	Clínico Prospectivo	21 com AR	13 sem artalgias	PET	12 ou 22	US, SDAI, DAS ₂₈	Avaliação de Atividade da Doença
Goerres et al.[23]	Clínico Prospectivo	7 com AR	-	PET	28	DAS ₂₈ , RADAI	Avaliação de Atividade da Doença
Kubota et al.[24]	Clínico Retrospectivo	18 com AR	-	PET/CT	13	PCR, contagem articular	Avaliação de Atividade da Doença
Beckers et al.[25]	Estudo de Coorte	16 com AR	-	PET	1	US, RM, PCR, MMP-3	Avaliação de Resposta ao Tratamento
Okamura et al.[26]	Estudo de Coorte	22 com AR	-	PET/CT	12	US, RM, DAS ₂₈ , DAS ₂₈ -PCR, VHS, PCR, MMP-3 e FR	Avaliação de Resposta ao Tratamento
Elzinga et al.[27]	Estudo exploratório	16 com AR	-	PET	12	PCR, VHS, MHAQ, VAS	Avaliação de Resposta ao Tratamento
Sato et al.[29]	Clínico Prospectivo	6 com AR	-	PET	2	DAS ₂₈ , contagem articular, VHS, PCR	Avaliação de Resposta ao Tratamento

AR, artrite reumatoide; AO, osteoartrite; AI, artrite indiferenciada; EA, espondilite anquilosante; EAI: espondilite anquilosante; FM: fibromialgia; PET, tomografia por emissão de pósitrons; PET/CT, tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada; US, ultrassonografia; RM, ressonância magnética; SDAI, *simplified disease activity index*; DAS₂₈, *disease activity score*; RADAI, *rheumatoid arthritis disease activity index*; PCR, proteína C reativa; MMP-3, metaloproteinase de matriz 3; FR, fator reumatoide; MHAQ, *modified health assessment questionnaire*; VAS, *visual activity score*.

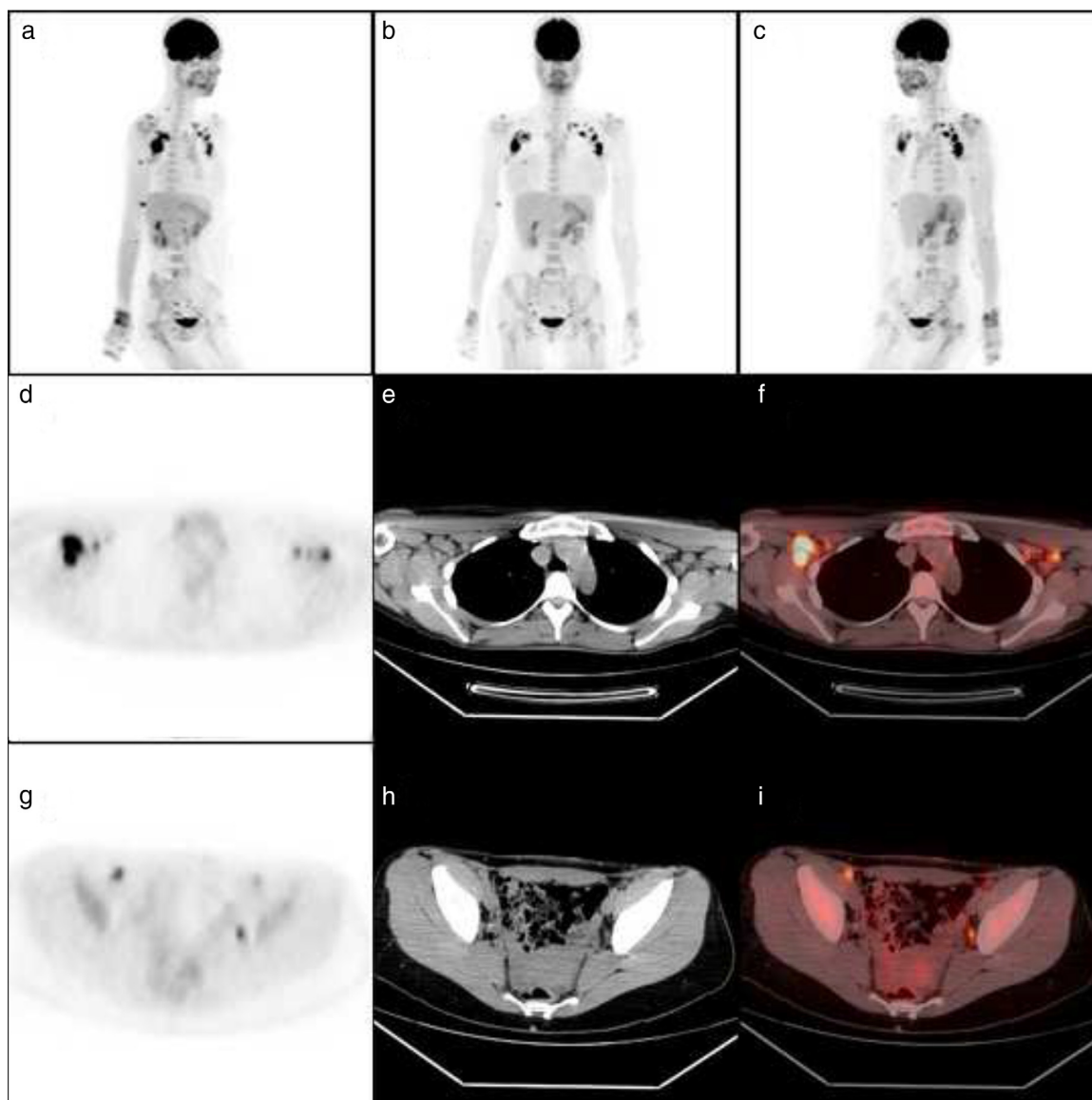


Figura 1 – PET com FDG-¹⁸F de paciente de 28 anos, do sexo feminino, queixando-se de poliartralgia simétrica, comprometendo principalmente mãos e punhos, associada à rigidez matinal prolongada. A pesquisa laboratorial revelou VHS de 81 mm, fator reumatoide positivo (40,2 UI/mL) e anticorpo antipeptídeo citrulinado fortemente positivo (82,5 UI/mL). As imagens de reconstrução tridimensional (a,b,c) revelam hipermetabolismo nos ombros, punhos, metacarpofalângianas, interfalângianas proximais das mãos e quadris. As imagens tomográficas do PET (d,g), tomografia (e,h) e PET/CT (f,i) demonstram intenso hipermetabolismo nos linfonodos axilares e pélvicos bilaterais (arquivo pessoal).

capacidade funcional (HAQ). A correlação entre o número de articulações positivas ao PET e os índices compostos de atividade da doença (DAS₂₈ e SDAI) foi considerada alta ($r=0,90$; $p<0,0001$).

A análise desses resultados sugere que a atividade metabólica da sinovite demonstrada pelo PET com FDG-¹⁸F possa refletir a atividade da doença com uma boa correlação com o DAS₂₈ e SDAI. Contudo, a baixa casuística e a predominância de pacientes com AR em alta atividade neste estudo limitam suas conclusões.

Goeres et al.²³ propuseram um escore visual para quantificar as articulações metabolicamente ativas ao PET. Sete pacientes com DAS₂₈ $\geq 4,2$ foram incluídos. Um índice de

zero a quatro (zero para ausência de captação e quatro para hipercaptação muito acentuada) foi atribuído a cada uma das 28 articulações usualmente avaliadas pelos índices compostos de atividade da doença. O teste de correlação de Spearman apontou uma correlação significativa entre o escore visual pelo PET e o DAS₂₈. O PET também revelou sítios de captação extra-articular (tendões e bursas) em seis dos sete pacientes. Contudo, mais uma vez o pequeno número de pacientes incluídos não permite extrapolar as conclusões deste estudo.

Kubota et al.²⁴ utilizaram o PET com enfoque nas grandes articulações. Dezoito pacientes com AR foram submetidos ao PET/CT com FDG-¹⁸F para estudar o metabolismo de 13 articulações (atlantoaxial, ombros, cotovelos, punhos, carpos,

quadril e joelhos). O PET/CT é um equipamento de tomografia por emissão de pósitrons acoplado a uma tomografia computadorizada. Quatro pacientes estavam em remissão clínica e 14 com AR clinicamente ativa. Um escore modificado de Goeres et al.²³ foi utilizado. O número de articulações acometidas e o escore total ao PET foram significativamente diferentes entre pacientes em remissão e com AR ativa. Também houve uma correlação linear positiva entre o escore total ao PET e os níveis séricos de PCR ($r=0,658$; $p=0,003$). Cinco pacientes (28%) exibiram hipermetabolismo na articulação atlantoaxial. Notou-se uma correlação positiva entre a presença de linfonodos axilares hipermetabólicos com o hipermetabolismo nas articulações dos membros superiores ($r=0,731$; $p=0,000004$).

Avaliação da resposta ao tratamento

O tratamento com DMCD sintéticas tem baixo custo. Contudo, as DMCD biológicas têm custo elevado e diversos efeitos adversos. Nesse contexto, o PET com FDG-¹⁸F tem sido usado como tentativa de se discriminar quais pacientes podem se beneficiar desse tipo de tratamento. Beckers et al.²⁵ compararam o PET com FDG-¹⁸F com a RM contrastada e a US na avaliação de resposta. Dezesesseis pacientes com AR ativa realizaram PET do corpo inteiro, RM contrastada e US de um dos joelhos (aquele referido pelo paciente com dor mais intensa) antes e após quatro semanas de tratamento com anti-TNF α (droga não especificada pelos autores). Os joelhos metabolicamente positivos apresentaram maior espessura sinovial e intenso realce pelo contraste paramagnético. Houve boa correlação entre a intensidade de captação de FDG-¹⁸F (SUV), espessura sinovial à US e realce pelo contraste paramagnético à RM. Após quatro semanas de tratamento com anti-TNF α , houve uma queda significativa dos valores de SUV e de realce pelo contraste paramagnético, porém não houve redução significativa da espessura sinovial. Esses dados mostram que a resposta aos tratamentos biológicos pode ser demonstrada pelo PET, sob o aspecto metabólico, antes que haja uma redução significativa da espessura sinovial à US ou à RM. Contudo, de todas as articulações possivelmente acometidas nesses 16 pacientes, o estudo avaliou apenas uma grande articulação (joelho). Isso ocorreu por uma limitação técnica da RM contrastada: é um método que estuda uma região articular de cada vez, com duração de 30 a 40 minutos cada. O PET demonstra grande vantagem neste quesito, pois pode avaliar todas as articulações do corpo num único exame, com duração semelhante.

Okamura et al.²⁶ estudaram 22 pacientes com resposta inadequada às DMCD sintéticas, incluindo o metotrexato, e indicação de tratamento com DMCD biológicas (infiximabe em 16 e etanercepte em seis). Todos realizaram PET/CT com FDG-¹⁸F antes e seis meses após o início do tratamento. O DAS₂₈, DAS₂₈-PCR, VHS, PCR, metaloproteinase de matriz 3 (MMP-3) e FR foram determinados nos mesmos dias do PET/CT. Os pacientes apresentavam AR em atividade moderada a alta (DAS₂₈ médio: $5,29 \pm 1,01$; mínimo: 3,47 e máximo 6,95). Todos os parâmetros clínicos, laboratoriais e metabólicos apresentaram queda significativa após seis meses de tratamento (DAS₂₈ médio: $3,81 \pm 0,86$; mínimo: 2,21 e máximo 5,33). Houve boa correlação entre os valores de SUV, o DAS₂₈ e o DAS₂₈-PCR. A queda dos valores de SUV também se correlacionou com a queda dos valores do DAS₂₈ e DAS₂₈-PCR. Esses resultados

mostram que o PET pode ser um método alternativo para medir objetivamente a atividade da doença e determinar a resposta à terapia com anti-TNF, de maneira relativamente simples e objetiva, e com boa correlação com os índices mais usados pelos reumatologistas para estes fins.

Elzinga et al.²⁷ investigaram o potencial do PET com FDG-¹⁸F em prever a resposta terapêutica ao infliximabe. Dezesesseis pacientes com pelo menos duas articulações (metacarpofalanganianas e/ou punhos) doloridas ou edemaciadas à palpação foram incluídos num tratamento com injeções subcutâneas de infliximabe nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22. A determinação dos valores de PCR e VHS, assim como a contagem das 28 articulações dolorosas ou edemaciadas, foram realizadas nos mesmos intervalos. Os critérios da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR)¹⁵ foram utilizados para classificar a resposta ao tratamento em boa ($n=5$), moderada ($n=8$) e nula ($n=3$). O PET das articulações metacarpofalanganianas e punhos foi realizado antes do tratamento e com duas semanas. Os resultados mostraram que a mudança do SUV entre zero e duas semanas se correlacionou com o DAS₂₈ nas semanas 14 e 22 ($r=0,62$; $p < 0,05$; $r=0,65$; $p < 0,01$, respectivamente). A mudança dos componentes do DAS₂₈ (VHS, PCR, contagem articular, escala visual) no intervalo de duas semanas não se correlacionou com o DAS₂₈ nas semanas 14 e 22. A análise de regressão logística demonstrou que a mudança do SUV foi o único fator preditivo significativo para determinar o DAS₂₈ nas semanas 14 e 22 ($\beta=0,62$; $p < 0,05$; $\beta=0,65$; $p < 0,01$, respectivamente). Os resultados obtidos neste pequeno grupo de pacientes indicam que o PET com FDG-¹⁸F dos punhos e articulações metacarpofalanganianas, realizado com apenas duas semanas de tratamento, pode prever a resposta sistêmica ao infliximabe em 14 e 22 semanas. Considerando o alto custo desse tratamento, este estudo encoraja novos projetos de pesquisa utilizando o PET com FDG-¹⁸F como ferramenta para determinar quais pacientes podem se beneficiar do tratamento com infliximabe em longo prazo, poupando os sistemas de saúde desse tratamento tão oneroso. Tal estratégia poderia, ainda, proporcionar aos pacientes não respondedores ao infliximabe a chance de tratamento com outras DMCD biológicas.

Os efeitos terapêuticos da acupuntura no tratamento de pacientes com AR também têm sido alvo de investigação. Sato et al.²⁸ incluíram apenas seis pacientes na pesquisa. Todos referiram melhora da dor, da capacidade funcional e da qualidade de vida após os dois meses de tratamento com acupuntura. Contudo, o PET com FDG-¹⁸F não demonstrou qualquer mudança na atividade metabólica das articulações acometidas. As provas de atividade inflamatória (PCR e VHS) também não sofreram variações significativas após a acupuntura. Esses resultados sugerem que a acupuntura não tem qualquer efeito anti-inflamatório em pacientes com RA.

Conclusões

Embora o número de estudos sobre o papel do PET com FDG-¹⁸F na AR seja limitado, assim como a casuística da maioria dos trabalhos publicados com este objetivo, o conjunto dos dados apresentados nesta revisão nos permite fazer algumas considerações. O PET com FDG-¹⁸F é um método de diagnóstico por imagem não invasivo, capaz de demonstrar direta

e objetivamente a atividade da doença, com boa correlação com os índices compostos de atividade utilizados na prática clínica. Seu custo elevado pode ser avaliado de maneira relativa, quando consideramos que se trata de uma avaliação do corpo inteiro, capaz de estudar todas as articulações de uma só vez. Suas capacidades de determinar e de prever a resposta ao tratamento com DMCD biológicas precocemente são fatores a serem mais explorados em investigações futuras. Novos estudos longitudinais prospectivos randomizados são necessários para consolidar esse método de diagnóstico por imagem.

Embora o real papel dessa nova técnica na investigação da AR ainda não esteja estabelecido, o PET com FDG-¹⁸F é uma ferramenta promissora na determinação da atividade da doença, na avaliação e na predição de resposta ao tratamento de pacientes com AR. É possível que, no futuro, o PET com FDG-¹⁸F passe a ter um papel mais importante no diagnóstico e na avaliação de atividade da doença.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
3. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:199-219.
4. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:152-74.
5. da Mota LM, dos Santos Neto LL, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IM. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Rheumatol*. 2010;50:375-88.
6. da Mota LM, Laurindo IMM, Santos-Neto LL, Lima FAC, Viana SL, Mendlovitz PS, et al. Imaging diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:757-66.
7. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:640-7.
8. Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis - status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:1019-44.
9. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of F-18 FDG PET in Oncology. *J Nucl Med*. 2008;49:480-508.
10. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med*. 2001;42:1551-5.
11. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K, et al. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:730-5.
12. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med*. 1995;36:1301-6.
13. Polissos RP, Schoenberg OI, Fischman A, Rubin R, Simon LS, Rosenthal D, et al. Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the assessment of synovial volume and glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:819-25.
14. Matsui T, Nakata N, Nagai S, Nakatani A, Takahashi M, Momose T, et al. Inflammatory cytokines and hypoxia contribute to 18F-FDG uptake by cells involved in pannus formation in rheumatoid arthritis. *J Nucl Med*. 2009;50:920-6.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81.
16. Okabe T, Shibata H, Shizukuishi K, Yoneyama T, Inoue T, Tateishi U. F-18 FDG uptake patterns and disease activity of collagen vascular diseases-associated arthritis. *Clin Nucl Med*. 2011;36:350-4.
17. Seldin DW, Habib I, Soudry G. Axillary lymph node visualization on F-18 FDG PET body scans in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nucl Med*. 2007;32:524-6.
18. dos Anjos DA, do Vale GF, Campos CM, do Prado LF, Sobrinho AB, da Cunha AL, et al. Extra-articular inflammatory sites detected by F-18 FDG PET/CT in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Nucl Med*. 2010;35:540-1.
19. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EF, Lammertsma AA, Dijkmans BA, Voskuyl AE. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose joint uptake on positron emission tomography images: rheumatoid arthritis versus osteoarthritis. *Mol Imaging Biol*. 2007;9:357-60.
20. Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, Lehikoinen P, Viljanen T, Möttönen T, et al. Use of positron emission tomography with methyl-11C-choline and 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3077-84.
21. Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, Fischman AJ, Simon LS, Rubin RH, et al. Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1995;196:647-55.
22. Beckers C, Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2004;45:956-64.
23. Goerres GW, Forster A, Uebelhart D, Seifert B, Treyer V, Michel B, et al. F-18 FDG whole-body PET for the assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nucl Med*. 2006;31:386-90.
24. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, et al. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med*. 2009;23:783-91.
25. Beckers C, Jeukens X, Ribbens C, André B, Marcelis S, Leclercq P, et al. (18)F-FDG imaging of rheumatoid knee synovitis correlates with dynamic magnetic resonance and sonographic assessments as well as with the serum level of metalloproteinase-3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:275-80.

26. Okamura K, Yonemoto Y, Arisaka Y, Takeuchi K, Kobayashi T, Oriuchi N, et al. The assessment of biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis using FDG-PET/CT. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1484-91.
27. Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EF, Boellaard R, Hoekstra OS, Dijkmans BA, et al. ¹⁸F-FDG PET as a tool to predict the clinical outcome of infliximab treatment of rheumatoid arthritis: an explorative study. *J Nucl Med*. 2011;52:77-80.
28. Sato M, Inubushi M, Shiga T, Hirata K, Okamoto S, Kamibayashi T, et al. Therapeutic effects of acupuncture in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study using (18)F-FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2009;23:311-6.