

Andréa de Lima Bastos

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E MEDIADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA.

Belo Horizonte

2016

Andréa de Lima Bastos

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E MEDIADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa
Co-Orientadora: Prof. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Belo Horizonte

2016

B327e Bastos, Andréa de Lima.
Estudo da correlação entre tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR), tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) e mediadores de inflamação da doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica [manuscrito]. / Andréa de Lima Bastos. - - Belo Horizonte: 2016.
124f.: il.
Orientador: Ricardo de Amorim Corrêa.
Coorientador: Gilda Aparecida Ferreira.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Escleroderma Sistêmico. 2. Doenças Pulmonares Intersticiais. 3. Mediadores da Inflamação. 4. Tomografia por Emissão de Pósitrons. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Corrêa, Ricardo de Amorim. II. Ferreira, Gilda Aparecida. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título. WR 260



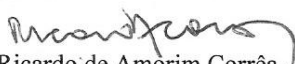
FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E MEDIADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA


ANDREA DE LIMA BASTOS

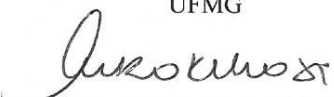
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 23 de março de 2016, pela banca constituída pelos membros:

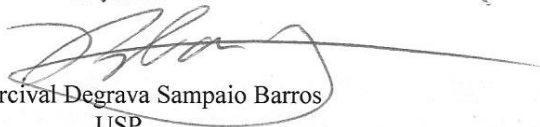

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa - Orientador
UFMG


Prof. Gilda Aparecida Ferreira - Coorientadora
UFMG


Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
UFMG


Prof. Adriana Maria Kakehasi
UFMG


Prof. Carlos Alberto de Castro Pereira (por videoconferência)
UNIFESP


Prof. Percival Degraça Sampaio Barros
USP

Belo Horizonte, 23 de março de 2016.



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA ANDREA DE LIMA BASTOS

Realizou-se, no dia 23 de março de 2016, às 13:00 horas, sala de videoconferência, 1º andar/ala oeste, Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX DE ALTA RESOLUÇÃO (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E MEDIADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA**, apresentada por **ANDREA DE LIMA BASTOS**, número de registro 2011656723, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Ricardo de Amorim Corrêa - Orientador (UFMG), Prof. Gilda Aparecida Ferreira - Coorientadora (UFMG), Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (UFMG), Prof. Adriana Maria Kakehasi (UFMG), Prof. Carlos Alberto de Castro Pereira (UNIFESP), por videoconferência, Prof. Percival Degrava Sampaio Barros (USP).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 23 de março de 2016.

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa (Doutor)

Profa. Gilda Aparecida Ferreira (Doutor)

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (Doutor)

Prof. Adriana Maria Kakehasi (Doutor)

Prof. Carlos Alberto de Castro Pereira (Doutor)

Prof. Percival Degrava Sampaio Barros (Doutor)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice-Reitora: **Profa. Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró-Reitor de Pós-Graduação: **Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira**

Pró-Reitora de Pesquisa: **Profa. Adelina Martha dos Reis**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Luiz Armando Cunha de Marco**

Sub-coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Edson Samesiana Tatsuo**

Chefe do Departamento de Clínica Médica: **Prof. Unaí Tupinambás**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: **Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari**

Sub-coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto: **Profa. Suely Meireles Rezende**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Profa. Rosângela Teixeira

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

AGRADECIMENTOS:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa, pela generosidade em me aceitar como orientanda para o desenvolvimento deste projeto, compartilhar suas experiências e conhecimentos, pela dedicação, disponibilidade e apoio essenciais.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira pela valiosa e imprescindível orientação, disponibilidade, ensinamentos, amizade e por me ensinar o quanto podemos somar se soubermos compartilhar. Grande facilitadora do meu trabalho.

Ao Centro de pós-graduação (CPG) da Faculdade de Medicina da UFMG.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (PrPGCASA) da FM- UFMG, em especial ao seu corpo docente, que forneceu bases sólidas para a minha formação no doutorado, em especial às Prof^{as}. Dras. Teresa Cristina de Abreu Ferrari e Valéria Maria Azeredo Passos, coordenadoras do Programa à época da minha admissão.

Ao Estatístico Fernando Pereira, do Núcleo de Apoio e Bioestatística do CPG-FM-UFMG, pela disponibilidade na realização das análises em completa interação com os objetivos do trabalho.

Ao Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do HC/UFMG, em especial à Prof^a. Dra. Eliane Viana Mancuzo, pela realização dos testes de função pulmonar, pelos ensinamentos e por sua contribuição nas discussões dos resultados.

Aos membros do Serviço de Reumatologia – HC/UFMG, preceptores e residentes, em especial à Dra. Flávia Senna Teixeira, coordenadora do ambulatório de esclerose sistêmica, pela amizade, ensinamentos e valiosa contribuição na seleção dos pacientes para este estudo.

Ao Centro de Tecnologia em Medicina Molecular /UFMG, seus coordenadores, pelo fomento para a realização dos exames de PET/CT e TCAR, e em especial ao Prof. Dr. Marcelo Mamede, médico nuclear que realizou a aquisição e análises dos exames de PET/CT e TCAR.

Ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) da FM/UFMG, sobretudo ao Prof. Dr. Mauro Teixeira, pelo auxílio nas análises de quimiocinas e à Dra. Érica Vieira, pós-doutoranda, pela realização dos procedimentos laboratoriais.

Ao Prof. Dr. Cid Sérgio Ferreira – Radiologista, pela disponibilidade na realização das análises da TCAR neste estudo.

EPÍGRAFE

“O degrau de uma escada não serve simplesmente para que alguém permaneça em cima dele, destina-se a sustentar o pé de um homem pelo tempo suficiente para que ele coloque o outro um pouco mais alto.”

Thomas Huxley
1825-1895

RESUMO

Resumo: As manifestações pulmonares intersticiais observadas em pacientes com ES são responsáveis pela maior morbidade e mortalidade relacionadas à doença o que tornam necessários esforços para a melhor compreensão do seu comportamento e para o desenvolvimento de novas propostas para a sua abordagem. A avaliação da atividade metabólica das doenças não neoplásicas tem se expandido na literatura médica através da utilização da tomografia por emissão de pósitrons, sobretudo associada à tomografia computadorizada (PET/CT). Essa modalidade de estudo tem se tornado bastante promissora na abordagem do parênquima pulmonar por ser de fácil quantificação e permitir a análise molecular do volume pulmonar total. Dessa forma realizamos um estudo de correlação da atividade metabólica pulmonar, utilizando o ^{18}F -FDG PET/CT, com os padrões de alterações tomográficas intersticiais pulmonares pela tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) das mesmas regiões, mediadores inflamatórios séricos, quadro clínico e testes de função pulmonar. O padrão de manifestação intersticial predominante foi o de pneumonia intersticial não específica (PINE). Observou-se a presença de atividade metabólica celular em todos os padrões de alterações tomográficas, embora levemente maior nas áreas de faveolamento, mas sem diferença estatística entre elas. Na comparação das variáveis da imagem com as moléculas inflamatórias, observaram-se níveis elevados de sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10, destacando-se na associação com os padrões tomográficos, níveis aumentados de CCL2 nos casos em que estava presente o padrão de vidro fosco puro, sugerindo maior atividade nessa região podendo ser decorrente de maior ativação fibroblástica. Apesar das dificuldades inerentes ao método na determinação exata da atividade metabólica do parênquima pulmonar, o PET/CT pode vir a tornar-se uma ferramenta útil para a avaliação do comportamento metabólico celular do pulmão na ES.

Palavras-chave: esclerose sistêmica, doença pulmonar intersticial, mediadores de inflamação, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons.

ABSTRACT

Interstitial lung disease (ILD) is the leading cause of morbidity and mortality in systemic sclerosis (ILD-SSc) and its inflammatory activity is crucial in clinical decision making regarding the beginning or modification of therapy. However, there is no available methods with enough accuracy to predict the presence of inflammatory activity in this condition. In this regard, PET/CT has being used in other inflammatory diseases but has not been fully validated in ILD-SSc. The objectives of this study were to assess the potential role of PET/CT findings to predict inflammatory activity in lung parenchyma and its correlation with, tomographic patterns (CT), clinical and pulmonary function tests (PFT) and serum levels of inflammatory mediators in ILD of SSc patients.

A cross-sectional study involving 23 ILD-SSc patients was undertaken using 18F-FDG PET/CT, HRCT, chemokines levels, clinical and PFT variables.

NSIP was the predominant pattern in 19 patients (82.6%) in CT. Honeycombing areas had higher SUV values (max: 1.95, mean: 0.92) although not different to the others ($p = 0.85$). sTNFR1, sTNFR2, CCL2, CXCL10 had higher levels as compared to controls. CCL2 levels – a marker of fibroblast activity - were correlated with the presence of ground-glass areas ($p = 0.007$).

According to these findings inflammatory activity is present in all CT patterns in ILD-SSc. The correlation between serum CCL2 and ground-glass pattern suggests the presence of fibroblast activity besides of other cells. This finding may support the development of novel therapies directed to this cellular target.

Keywords: sistemic sclerosis, interstitial lung disease, inflammatory mediators computed tomography, positron emission tomography.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Sequência de eventos na patogênese da esclerose sistêmica.	10
Figura 2 - Padrão PIU: faveolamento subpleural basal bilateral	15
Figura 3 - Padrão PINE: reticulação, vidro fosco, bronquiectasias e bronquioloectasias de tração basal bilateral poupando levemente as regiões subpleurais.....	16
Figura 4 - Padrão POC: consolidações subpleurais bilaterais com bronquiectasias de permeio.	17
Figura 5 - Aumento da atenuação parenquimatosa em regiões subpleurais dos segmentos anteriores dos lobos superiores com características de vidro fosco.	18
Figura 6 - Alterações radiológicas avaliadas na TCAR: A: vidro fosco puro, B: vidro fosco associado à bronquiectasias, C: faveolamento, D: consolidação, E: vidro fosco associado à faveolamento.	32
Figura 7 - Análise do PET/CT: A - volumetria dos lobos pulmonares para cálculo do <i>SUVmean</i> , B – corte axial de TCAR mostrando faveolamento no segmento anterior do lobo superior direito, C – Imagem de fusão PET/CT na região representada em B, mostrando área hipermetabólica (seta) utilizada para cálculo do <i>SUVmax</i>	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para a classificação da esclerose sistêmica do Colégio Americano de Reumatologia / Liga Europeia contra o reumatismo*	6
---	---

SIGLAS

1. **¹⁸F-FDG** ¹⁸F-flúor-deoxi-2-glicose
2. **ACR** *American College of Rheumatology*
3. **ATS** *American Thoracic Society*
4. **CBR** Colégio Brasileiro de Radiologia
5. **CTMM** Centro de Tecnologia em Medicina Molecular
6. **DCO** Difusão de monóxido de carbono
7. **DPI** Doença pulmonar intersticial
8. **ES** Esclerose sistêmica
9. **EULAR** European League Against Rheumatism
10. **ESD** Esclerose sistêmica difusa
11. **ESL** Esclerose sistêmica limitada
12. **GEPRO** Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear
13. **HP** Hipertensão pulmonar
14. **LBA** Lavado broncoalveolar
15. **mA** Miliampère
16. **PET** Tomografia por emissão de pósitrons (*Positron emission tomography*)
17. **PINE** Pneumonia intersticial não específica
18. **PIU** Pneumonia intersticial usual
19. **PO** Pneumonia organizante
20. **SBPT** Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
21. **SUV** Valor de captação padronizado (*Standard uptake value*)
22. **TC** Tomografia computadorizada
23. **TC6M** Teste de caminhada de 6 minutos
24. **TCAR** Tomografia computadorizada de alta resolução
25. **TFP** Testes de função pulmonar
26. **UFMG** Universidade Federal de Minas Gerais
27. **VOI** *Volume of interest*
28. **WL** Window Level
29. **WW** Window Width

SUMÁRIO

1.	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
2.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:	2
2.1.	ESCLEROSE SISTÊMICA	2
2.2.	CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA ESCLEROSE SISTÊMICA	5
2.3.	DOENÇA PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA	7
2.4.	MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA	9
2.5.	TERMINOLOGIAS DOS DESCRITORES EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX	14
2.5.1.	Pneumonia intersticial usual (PIU):	15
2.5.2.	Pneumonia intersticial não específica (PINE):	16
2.5.3.	Pneumonia organizante criptogênica (POC):	17
2.5.4.	Vidro fosco:	18
2.5.5.	Faveolamento	18
2.5.6.	Bronquiectasia	19

3.	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS NA AVALIAÇÃO PULMONAR (PET/CT)	19
4.	REFERÊNCIAS	22
5.	OBJETIVOS	29
5.1.	Objetivo Primário	29
5.2.	Objetivos Secundários	29
6.	METODOLOGIA	30
7.	RESULTADOS	37
7.1.	ARTIGO 1 - Padrões tomográficos da doença pulmonar na esclerose sistêmica	38
7.2.	ARTIGO 2 - Atividade da doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica: correlação entre a TCAR, PET/CT e mediadores de inflamação.....	55
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
9.	APÊNDICES	84
9.1.	Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido	84
9.2.	Apêndice B – Coleta de Dados	89
10.	ANEXOS	91
10.1.	Anexo A - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)	91

10.2.	Anexo B – Carta de aprovação da Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEPE).....	92
10.3.	Anexo C – Carta de aprovação da revista Radiologia Brasileira	93
10.4.	Anexo D – Protocolo de pesquisa	94

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença rara do tecido conjuntivo que tem no envolvimento pulmonar sua principal causa de morbidade e mortalidade sobretudo na forma de doença intersticial. O diagnóstico precoce da doença ativa pulmonar é essencial para a definição do manejo terapêutico a fim de evitar ou reduzir a incapacidade produzida pela doença.

O padrão ouro para esse diagnóstico, a biópsia pulmonar, é geralmente inviável devido às alterações funcionais frequentes e consequentes riscos envolvidos.

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) passa a ter, então, destacado papel no diagnóstico e acompanhamento destas alterações. Entretanto, esse papel é limitado no diagnóstico da doença ativa devido a limitações inerentes ao método.

No exercício diário da atividade assistencial é evidente a necessidade de aquisição de conhecimentos que elucidem os fenômenos decorrentes da doença inflamatória pulmonar e assim aprimorar o manejo terapêutico dos pacientes com pneumopatias intersticiais secundárias à ES.

Essa realidade estimulou o nosso interesse em investigar o papel da tomografia por emissão de pósitrons integrada com a tomografia computadorizada (PET/CT) no diagnóstico do envolvimento pulmonar intersticial relacionado à ES por se tratar de um método capaz de fornecer informações anatômicas, concernentes ao padrão tomográfico e funcional, relacionado à atividade metabólica celular nas áreas envolvidas.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

2.1. ESCLEROSE SISTÊMICA

A ES é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, caracterizada por alterações inflamatórias, fibróticas e atróficas, vasculopatia obstrutiva de pequenos vasos, produção de autoanticorpos e depósito de colágeno na pele, no sistema musculoesquelético e em órgãos internos, sobretudo no coração, rins, pulmões e no trato gastrointestinal (1-2).

A incidência e a prevalência da ES variam com a localização geográfica, sendo relativamente similar nos Estados Unidos, na Europa, na Austrália e Argentina, onde se observa uma prevalência aproximada de 150 a 300 casos por milhão de habitantes (3). A incidência varia entre 1 a 5 casos por 100.000 habitantes (4). A doença é mais frequente em mulheres do que em homens, em média entre 3 a 8:1, e tem um pico de incidência entre 45 e 64 anos (5-6).

No Brasil, dados epidemiológicos relacionados à ES ainda não estão disponíveis. Um projeto multicêntrico brasileiro foi lançado em 2002 pela Sociedade Brasileira de Reumatologia e recebeu o nome de GEPRO (Grupo de Esclerose Sistêmica do Projeto Pronuclear), com o início de sua implantação em 2003 (7).

Embora a etiologia não esteja ainda bem estabelecida, fatores genéticos e biológicos têm sido apontados (8). Fatores ambientais são associados à ocorrência da ES como as exposições ocupacionais, sobretudo à sílica e aos solventes químicos como os hidrocarbonetos (9). Nesses casos, o risco parece estar associado à exposição cumulativa (10).

Essas substâncias químicas ou mesmo alguns vírus parecem promover o disparo da cascata de eventos que culminam com o desenvolvimento da doença ou têm ainda reconhecido papel em sua manutenção (8).

De acordo com a extensão do comprometimento cutâneo, os pacientes com ES são classificados em dois grupos: a esclerose sistêmica limitada (ESL), sem envolvimento ou com envolvimento cutâneo limitado à mão e à face, e a esclerose sistêmica difusa (ESD) que apresenta envolvimento cutâneo proximal a cotovelos e joelhos (braços, coxas, tórax anterior e abdome) documentados em qualquer momento da enfermidade (11).

O envolvimento visceral, notadamente pulmonar, renal e do trato gastrointestinal, é, em geral, o responsável pelo prognóstico sombrio relacionado à doença. O comprometimento pulmonar, caracterizado pela hipertensão arterial pulmonar (HAP) e pela doença intersticial pulmonar (DIP), é a principal causa de morte e essa realidade tem sido pouco alterada pelas modalidades atuais de tratamento, que tem o transplante de pulmão como uma opção e o diagnóstico precoce como um objetivo clínico para estes pacientes (12).

De acordo com Medsger, para melhor compreensão de sua história natural, a doença pode ser dividida em estágio inicial e tardio considerando-se o tempo de evolução a partir da primeira manifestação relacionada à ES(11).

O estágio inicial da ESD corresponde à doença com menos de três anos de duração. Nesta fase, observam-se mais frequentemente manifestações sistêmicas como fadiga, artralguas, edema de mãos e pés e outras inespecíficas como a síndrome do túnel do carpo e contratura articular dos dedos, antes do desenvolvimento do fenômeno de Raynaud ou do espessamento

cutâneo. O encontro de dilatação capilar e áreas de hemorragia no exame de capilaroscopia periungueal (CPU) podem ser úteis nesta fase. Disfunção visceral também pode ocorrer nesta fase, sobretudo a doença intersticial pulmonar (60% dos casos), que pode evoluir para insuficiência respiratória (11).

O período superior a seis anos de início das manifestações é classificado como estágio tardio da ESD. Nesta fase o espessamento cutâneo atinge seu pico de extensão e gravidade e começa, então, a regredir. Observa-se também melhora importante dos sintomas sistêmicos, mas as contraturas articulares podem persistir. Telangiectasias e calcinose cutânea podem aparecer. Em órgãos internos, o processo fibrótico pode progredir e nesta fase as complicações resultam do dano anatômico produzido pela fibrose, como no caso da HAP e da DPI, ao invés de lesão inflamatória. A deterioração da função pulmonar é relativamente lenta, embora possa ser mais acelerada em tabagistas (11).

O estágio inicial da ESL é observado com menos de cinco anos de doença. Nesta fase há um predomínio do fenômeno de Raynaud, com ou sem úlceras de extremidades. Edema digital moderado e pirose podem ser queixas que mais frequentemente levam o doente a procurar assistência médica.

O estágio tardio da ESL, observado com mais de dez anos de início das manifestações da doença, é marcado pelo aumento das telangiectasias especialmente em dedos, lábios e face e pela calcinose em dedos, cotovelos e joelhos. Isquemia de extremidades é, também, frequente podendo ocasionar úlceras ou gangrena. Estenose e refluxo esofágico são achados comuns e a fibrose pulmonar é ocasionalmente progressiva. O problema mais grave desta fase é o desenvolvimento de HAP que pode ter curso fatal. A presença de vasculite pode ser também observada, sobretudo associada à síndrome de Sjogren(11).

2.2. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA ESCLEROSE SISTÊMICA

O Colégio Americano de Reumatologia propôs, recentemente, uma atualização dos critérios de classificação da ES(13) formulado em 1980 (14).Esta proposição incorporou novos conhecimentos relacionados aos auto-anticorpos ao entendimento das alterações que se processam no leito periungueal relacionadas às manifestações vasculares da doença, tornando a capilaroscopia periungueal uma importante ferramenta de diagnóstico. Estes dados puderam então ser contemplados numa proposta mais abrangente e com melhor acurácia diagnóstica. Este novo critério teve, portanto, como principais objetivos ser aplicável a pacientes com doença inicial, bem como aqueles em fase tardia, incluir manifestações vasculares, imunológicas e fibróticas, e ser de maior utilidade na prática clínica (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios para a classificação da esclerose sistêmica do Colégio Americano de Reumatologia / Liga Europeia de Contra o Reumatismo*

Ítem	Sub-ítem	Escore ponderado ¹
Espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos com extensão proximal nas articulações MCF. (critério suficiente)	-	9
	Dedos inchados	2
Espessamento cutâneo dos dedos	Esclerodactilia distal às MCF mas proximal às IF	4
	Úlceras nas pontas dos dedos	2
Lesões das pontas dos dedos	Cicatrizes nas pontas dos dedos	3
	Telangiectasias	2
Capilares periungueais anormais	-	2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (<i>score</i> máximo 2)	Hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença pulmonar intersticial	2
Fenômeno de Raynaud	-	3
Auto-anticorpos relacionados à esclerose sistêmica. (<i>score</i> máximo 3)	Anticentrômero	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polimerase III	

*Estes critérios são aplicáveis para qualquer paciente considerado para inclusão em estudo de esclerose sistêmica. Não são aplicáveis a pacientes com espessamento cutâneo poupando os dedos ou pacientes com alterações explicadas por manifestações *escleroderma-like*.

1- O *score* total é determinado pela soma do maior valor ponderado em cada categoria. Pacientes com pontuação total maior ou igual a 9 são classificados como tendo esclerose sistêmica definida.

2.3. DOENÇA PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA

A patogênese da lesão pulmonar se deve a uma combinação de lesões inflamatórias, destrutivas e fibróticas, observa-se inflamação e fibrose intersticial com depósito excessivo de matriz extracelular e obliteração vascular podendo ocasionar ainda hipertensão pulmonar (15).

O envolvimento pulmonar na ES tem prevalência variável, situando-se entre 70% e 90%, sendo este o maior fator responsável pela morbidade e mortalidade relacionadas à doença(6).

No Brasil um estudo de coorte para avaliação da sobrevida, causa de morte e fatores prognósticos da ES em 947 pacientes confirmou dados da literatura mostrando a manifestação pulmonar como principal causa de morte relacionada à doença (16).

As principais características do envolvimento pulmonar são, portanto, a doença intersticial e a hipertensão arterial, esta última podendo ocorrer de forma isolada ou associada à primeira em sua fase avançada (17). A doença intersticial é mais frequentemente associada à forma cutânea difusa e a hipertensão pulmonar é mais frequente na forma cutânea limitada, onde o envolvimento visceral é mais raro, ocorrendo em 8% a 12% dos casos (18-19).

Outras manifestações pulmonares que podem ocorrer são pneumonia aspirativa, doenças intersticiais induzidas por drogas, derrame pleural e neoplasias (20).

O diagnóstico precoce da atividade da doença pulmonar na ES constitui etapa determinante no manejo destes doentes em função do impacto potencialmente positivo na evolução da doença. Entretanto, esta tarefa é muitas vezes de difícil realização no decurso clínico da doença, pois pode requerer métodos invasivos para seu estabelecimento, como a biópsia pulmonar e o lavado broncoalveolar (LBA), nem sempre disponíveis, aplicáveis ou conclusivos.

Os testes de função pulmonar (TFP) tem destacado papel no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com DPI relacionada à ES. Os principais parâmetros de avaliação da função pulmonar nestes doentes são a difusão de monóxido de carbono (DCO) e a capacidade vital forçada (CVF), este último incluído nos critérios de estratificação para a determinação da gravidade da doença (21). A redução da DCO é observada nos estágios iniciais da DPI, mas deve ser interpretada no contexto dos volumes pulmonares, pois pode ser decorrente também da HAP. Recomenda-se acompanhamento dos pacientes visando detectar modificações de sintomas cardiopulmonares a cada três ou seis meses. Na ausência de alterações clínicas, os TFP podem ser repetidos anualmente e na progressão das manifestações, como tosse e dispneia, a cada seis meses, seguido pela TCAR se detectadas alterações funcionais (22). Alguns autores tem sugerido a TCAR como método de rastreamento e, quando alterado, sugere-se que provas funcionais devem se seguir a cada três ou seis meses(23).

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) constitui método de fácil execução para a avaliação de alguns parâmetros da função pulmonar ao esforço, mas sua utilidade pode ser prejudicada devido ao comprometimento articular e cutâneo destes pacientes (22). Em estudo que incluiu 163 pacientes o TC6M, apesar de sua boa reprodutibilidade, não se correlacionou com a CVF, DCO e escores de dispneia (24).

Variada modalidade de tratamento tem sido usada na abordagem da doença pulmonar relacionada à ES e a decisão de realizar o tratamento deve ser considerada cuidadosamente devido aos efeitos adversos de muitas destas medicações. Um algoritmo para determinar a gravidade da doença foi proposto por Goh et al. para auxiliar a decisão de indicar o tratamento (19). De acordo com este algoritmo um envolvimento pulmonar observado pela TCAR maior que 20% e uma CVF menor que 70% foram associados com maior risco de mortalidade.

As opções de tratamento disponíveis, além dos glicocorticoides, na atualidade incluem:

Ciclofosfamida - É um agente alquilante que reduz a síntese de DNA e previne a divisão celular e tem sido a droga mais estudada no tratamento. Baseado em estudos randomizados as recomendações da EULAR de 2009 sugerem esta droga, apesar de sua toxicidade para o tratamento da DPI relacionada à ES(22).

Micofenolato - Estudos observacionais retrospectivos e caso-controle sugerem que esta droga possa ser utilizada no tratamento da doença pulmonar na ES resultando em estabilização ou melhora da CVF e DCO(22).

Azatioprina – Pode ser utilizada como agente alternativo ou de forma sequencial à ciclofosfamida como manutenção. Estudos observacionais utilizando-a como droga isolada ou associada à ciclofosfamida tem mostrado estabilização ou melhora na CVF e nos escores de dispneia (22).

A apresentação tomográfica das manifestações pulmonares na ES foi detalhada no artigo 1 deste trabalho.

2.4. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DA DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA

A doença pulmonar na ES é caracterizada pela presença de inflamação pulmonar crônica de intensidade e manifestações clínicas variáveis, com a participação de mediadores do processo inflamatório que orquestram o acúmulo leucocitário nos tecidos, liberação de citocinas e quimiocinas, que atuam no desenvolvimento e na perpetuação da inflamação(25).

Embora ainda não esteja definido qual destes componentes é o de importância primária e como eles se relacionam no desenvolvimento da fibrose tem-se sugerido que a sequência de

eventos patogênicos, desencadeada por um insulto ainda desconhecido, levaria à lesão microvascular o que resultaria em anormalidades estruturais e funcionais das células endoteliais e, por conseguinte, em uma vasculopatia fibroproliferativa e rarefação vascular (26). Essa ativação endotelial promove a migração de elementos da corrente sanguínea e da medula óssea e sua migração para o tecido circundante. Esses eventos levam ao processo inflamatório crônico com participação de macrófagos, linfócitos T e B, citocinas e fatores de crescimento celular. Essa sequência de eventos resulta em alterações da imunidade humoral e celular com a ocorrência de infiltração celular inflamatória crônica, alteração de citocinas e do balanço de fatores de crescimento, assim como o desenvolvimento de vários autoanticorpos(26).

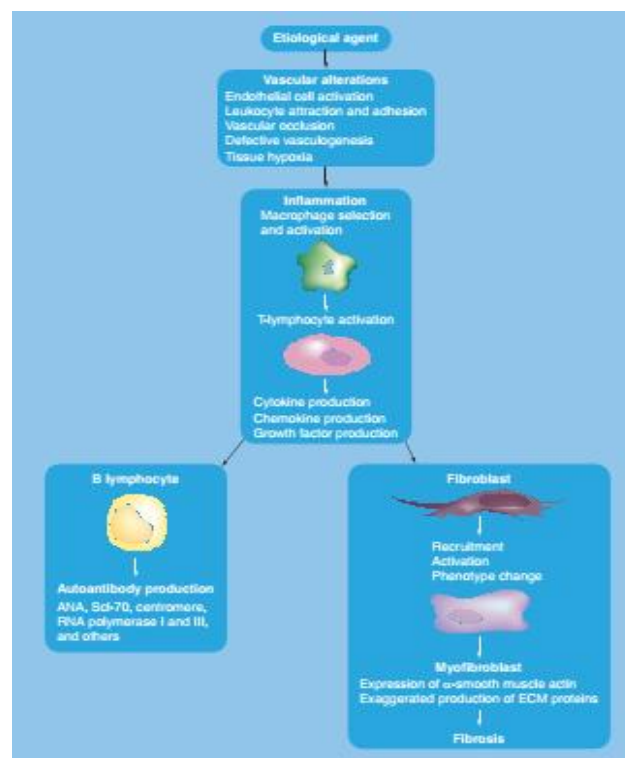


Figura 1 - Sequência de eventos na patogênese da esclerose sistêmica (26).

Os marcadores biológicos de inflamação ou mediadores de inflamação têm diferentes funções e objetivos. Apresentam potencial de aplicação na predição da probabilidade de progressão,

identificação de vias envolvidas na patogênese, avaliação da gravidade, predição do comportamento e desfecho da doença em ensaios clínicos (27).

Vários desses mediadores podem estar relacionados com a presença e gravidade da doença pulmonar intersticial na ES que, por se tratar de doença biologicamente complexa, pode ter a associação de vários deles como responsável pela expressão do seu comportamento (27-28).

Dentre estes se destacam as quimiocinas, que mediam o processo inflamatório, a quimiotaxia e ativam leucócitos específicos, estimulam a produção de outras citocinas, além de auxiliarem na diferenciação celular (28).

Dentre os diversos mediadores aqueles, relacionados à etiopatogênese da doença e à doença pulmonar intersticial, citam-se:

- 1. CCL2 (MCP-1)** - Quimiocina ligante 2, também conhecida como proteína quimiotática de monócitos-1, é uma citocina pertencente à família de quimiocinas produzida predominantemente por macrófagos e por células T, sendo um potente fator quimiotático para monócitos para os locais de lesão tecidual. Esta citocina estimula a produção de colágeno e a diferenciação de miofibroblastos em fibroblastos. Níveis séricos elevados na ES se correlacionam com a presença de DPI (27). Dentre as várias quimiocinas envolvidas no processo, a MCP1 desempenha um papel mais relevante na atividade fibroblástica cutânea e pulmonar (29-30).
- 2. CXCL10 (IP-10)** - Quimiocina ligante 10 (*Interferon gamma- induced protein 10* - IP10) tem uma forte atividade quimiotática para linfócitos Th1 e níveis séricos elevados nas doenças autoimunes, sendo que na ES os níveis séricos são bastante aumentados na presença de DPI quando comparados com controles normais (27).

3. **sTNF R1/R2** – Receptores 1 e 2 do fator de necrose tumoral (TNF- α), que é uma citocina indutora de apoptose celular envolvida na fisiopatologia do câncer e de algumas doenças auto-imunes. O TNF ativa neutrófilos, mas tem particular efeito sobre células endoteliais, induzindo o estado de pró-coagulação. Seus níveis são aumentados na ES com envolvimento pulmonar(28).

4. **MIF** (Fator inibidor da migração de macrófagos) - Esta citocina tem ação na patogênese de doenças de origem inflamatória e o seu mecanismo de ação consiste principalmente na indução de mediadores responsáveis pela instalação deste processo. Em reações inflamatórias, o MIF é liberado principalmente por macrófagos, células T, neutrófilos, células endoteliais e pela hipófise anterior tendo um importante papel na resposta inflamatória e imune. De acordo com alguns autores o MIF é também capaz de ser induzido e liberado por glicocorticoides em baixas concentrações. O MIF é também responsável pela indução da síntese de citocinas pró-inflamatórias como: TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8(31-32).

5. **MIG/CXCL9** - Quimiocina ligante 9 (Monokine induced by gamma interferon – MIG). Induzida pelo IFN- γ , é uma quimiocina inibidora da angiogênese em estudos da fibrose pulmonar. Apresenta níveis elevados na ES(33-34).

6. **IL8/CXCL8** – A interleucina 8 é produzida por uma grande variedade de células, incluindo monócitos, linfócitos, neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos, sendo sua principal característica a quimiotaxia dos neutrófilos.

Têm sido observados níveis aumentados de proteína CXCL8 em biópsia de pele e no fluido de lavagem broncoalveolar de pacientes com ES. Concentrações séricas desta citocina foram maiores em pacientes com ES do que em controles. Em pacientes com alveolite fibrosante foi observado um aumento da secreção de CXCL8 por macrófagos alveolares e monócitos (35).

2.5. TERMINOLOGIAS DOS DESCRITORES EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX

A tomografia computadorizada (TC) desempenha importante papel no diagnóstico e seguimento das patologias respiratórias. Portanto, torna-se imprescindível a precisa denominação das alterações observadas que em conjunto orientam o raciocínio diagnóstico.

Com o objetivo de tornar acessível e difundida uma terminologia única para achados de imagem em radiologia do tórax a *Sociedade Fleischner* propôs uma padronização de termos a serem utilizados na descrição tomográfica. Inicialmente definida para a radiografia do tórax (1984) foi posteriormente reeditada (1996) para incluir as alterações observadas pela TC. Com o desenvolvimento das tecnologias mais recentes de aquisição de imagem houve uma mudança na interpretação de alguns termos, tornando necessária uma atualização do texto inicial, culminando com a elaboração de sua terceira edição em 2008 (36).

No Brasil uma comissão de especialistas do Colégio Brasileiro de Radiologia - CBR - e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT - produziu uma atualização das padronizações iniciais de 2005 e 2008, que culminaram com o documento publicado em 2010 e que serve de base para as definições de achados em imagem do tórax das publicações brasileiras (37).

As definições utilizadas ao longo deste trabalho consideraram estes dois documentos e as principais são apresentadas a seguir:

2.5.1. Pneumonia intersticial usual (PIU):

Patologia

A PIU é o padrão histológico de fibrose pulmonar caracterizado por uma heterogeneidade temporal e espacial com fibrose e faveolamento bem estabelecidos entremeando áreas de parênquima normal. Focos fibroblásticos com destruição fibrótica da arquitetura pulmonar, frequentemente associados ao faveolamento, são achados característicos. A fibrose concentra-se inicialmente na periferia pulmonar. A PIU é o padrão encontrado na fibrose pulmonar idiopática, mas pode estar presente em doenças de causas conhecidas, como é o caso da pneumonia de hipersensibilidade crônica.

TCAR

A presença de faveolamento de distribuição basal e subpleural é considerada patognomônica, mas nem todos os casos de PIU comprovados por biópsia pulmonar tem este padrão (Figura 2).

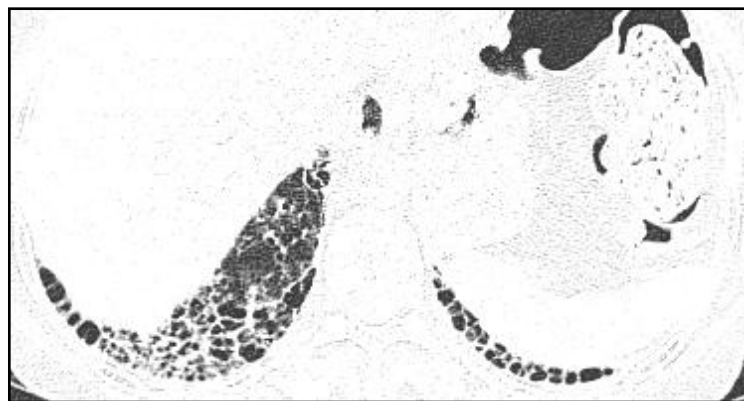


Figura 2 - Padrão PIU: faveolamento subpleural basal bilateral

2.5.2. Pneumonia intersticial não específica (PINE):

Patologia

A PINE caracteriza-se por um padrão histológico de envolvimento intersticial uniforme com grau variado de inflamação crônica e fibrose. Pode ser idiopática ou estar associada a doenças do tecido conjuntivo, pneumonia de hipersensibilidade, doença pulmonar induzida por drogas, infecções e imunodeficiências, como na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

TCAR

Apresentação pode ser variada sendo a mais frequente o vidro fosco com reticulação, bronquiectasias ou bronquiloectasias de tração e menos comumente o faveolamento. A distribuição é geralmente basal e subpleural (Figura 3).

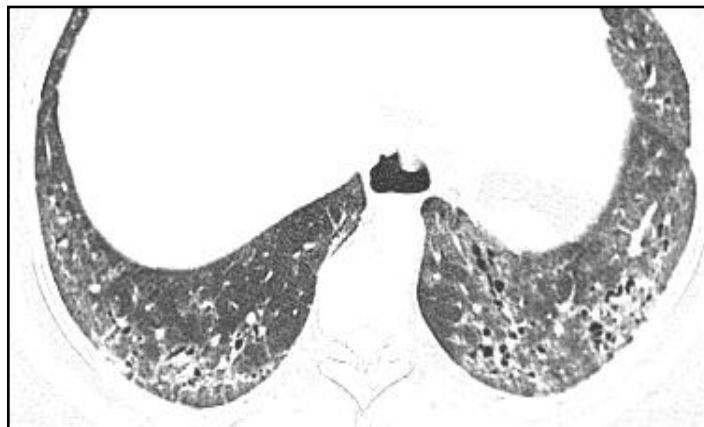


Figura 3 - Padrão PINE: reticulação, vidro fosco, bronquiectasias e bronquiloectasias de tração basal bilateral poupando levemente as regiões subpleurais.

2.5.3. Pneumonia organizante criptogênica (POC):

Patologia

A POC tem padrão histológico caracterizado por rolas de tecido conjuntivo frouxo nos espaços aéreos e vias aéreas distais. Inflamação intersticial e fibrose são mínimas ou ausentes. É uma doença clinicamente distinta entre as pneumonias intersticiais idiopáticas, mas o padrão histológico de POC é encontrado em muitas condições diferentes como a pneumonia de hipersensibilidade e doenças do colágeno.

TCAR

A consolidação do espaço aéreo é a principal característica da pneumonia organizante em radiografias e TCAR. A distribuição é tipicamente subpleural e basal (Figura 4) e algumas vezes broncocêntrica. Outras manifestações da POC incluem vidro fosco, padrão de árvore em brotamento e opacidades nodulares.



Figura 4 - Padrão POC: consolidações subpleurais bilaterais com bronquiectasias de permeio.

2.5.4. Vidro fosco:

Na TC, corresponde ao aumento da densidade do parênquima em que permanecem visíveis os contornos dos vasos e brônquios no interior da área acometida por um processo patológico (Figura 5). Este padrão de imagem está associado a espessamento do interstício, preenchimento parcial de espaços aéreos, colapso parcial de alvéolos, aumento do volume sanguíneo capilar ou ainda a uma associação desses mecanismos. Deve ser distinguida de “consolidação”, na qual os vasos não são identificáveis no interior da área de pulmão comprometido.



Figura 5 - Aumento da atenuação parenquimatosa em regiões subpleurais dos segmentos anteriores dos lobos superiores com características de vidro fosco.

2.5.5. Faveolamento

São cistos pulmonares criados pela destruição de espaços aéreos distais, por fibrose do parênquima pulmonar, com desarranjo da arquitetura de ácinos e bronquíolos. Os cistos de faveolamento são revestidos por epitélio bronquiolar metaplásico e representam o estágio terminal de várias doenças pulmonares. Na TCAR, caracteriza-se por múltiplos cistos, em

geral de localização subpleural, com diâmetros semelhantes (tipicamente de 0,3-1 cm), agrupados em camadas e compartilhando paredes bem definidas de 1-3 mm de espessura.

2.5.6. Bronquiectasia

Dilatação brônquica irreversível, que pode ser focal ou difusa. Geralmente decorre de infecção crônica, obstrução das vias aéreas proximais ou anormalidades brônquicas congênitas. Os achados morfológicos na TCAR incluem o diâmetro interno do brônquio maior do que o da artéria pulmonar adjacente (sinal do anel de sinete); a perda do afilamento gradual do brônquio, definido como a manutenção do calibre por mais que 2,0 cm, distal à bifurcação (aspecto em “trilho de trem”); e a identificação de via aérea a menos de 1,0 cm da superfície pleural. Bronquiectasias são frequentemente acompanhadas de espessamento das paredes brônquicas, impactação mucoide e alterações de pequenas vias aéreas. No caso das doenças intersticiais, as bronquiectasias decorrem da retração do tecido pulmonar adjacente aos brônquios pela fibrose do mesmo.

A patologia define três tipos de bronquiectasia, a depender da aparência do brônquio acometido: cilíndrica, varicosa e sacular (ou cística).

3. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS NA AVALIAÇÃO PULMONAR (PET/CT)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de imagem funcional em medicina nuclear, utilizada para identificar processos metabólicos. Desenvolvida inicialmente na década de 70 com fins de pesquisa, foi introduzida na prática clínica em meados da década de 90 sendo inicialmente utilizada no estudo de doenças malignas baseado no conhecimento da maior atividade metabólica da glicose por estas células. Para avaliar esta atividade, um

pósitron foi combinado com uma molécula biologicamente ativa, análogo da glicose(38). Assim, foi desenvolvido na década de 70 e largamente utilizado como traçador nas aplicações clínicas, o 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-glicose, denominado ¹⁸F-FDG, que apresenta meia-vida em média de 110 minutos(39). Uma vez no corpo, o ¹⁸F-FDG emite pósitrons levando à liberação de fótons que são detectados pelo equipamento e utilizados para a formação de imagem. O resultado positivo é dependente da comparação de regiões específicas com regiões adjacentes normais(38).

A leitura é objetivada com o uso do SUV (valor de captação padronizado) que é a taxa da concentração do radiofármaco (em Bq/g) para a dose injetada (em Bq), dividida pela massa corporal em gramas (38).

O PET integrado à tomografia computadorizada (PET/CT) foi introduzido na prática clínica em 2001 e o principal avanço desta nova proposta, que permitiu sua larga aceitação, foi sua habilidade de demonstrar simultaneamente imagens anatômicas e funcionais com nítida melhora da precisão de localização anatômica das lesões que apresentavam atividade metabólica (40).

A maioria das aplicações do PET/CT está no campo da oncologia, mas aplicações não oncológicas reconhecidas continuam em expansão sendo observada na cardiologia, neurologia, doenças infecciosas, inflamatórias e pulmonares (41).

Esta tese é apresentada em formato de artigo, segundo as normas do programa de pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG e o projeto foi desenvolvido nas linhas de pesquisa de Doenças Pulmonares do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica e de ES do Serviço de Reumatologia da mesma instituição. Os serviços

coordenam as atividades assistenciais das especialidades no ambulatório Bias Fortes, envolvendo os ambulatórios de atenção à pacientes com ES e a pacientes com doenças intersticiais pulmonares. São apresentados dois artigos, sendo que o artigo 1 já foi aceito para publicação na revista Radiologia Brasileira.

4. REFERÊNCIAS

1. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):198-202.
2. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(3):40-4.
3. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165-70.
4. Klein-Weigel P, Opitz C, Riemekasten G. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 1 - disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *Vasa.* 2011;40(1):6-19.
5. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2008;37(4):223-35.
6. Gohari Moghadam K, Gharibdoost F, Parastandechehr G, Salehian P. Assessments of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Iran Med.* 2011;14(1):22-6.
7. Sampaio-Barros PD, Andrade LEC. GEPRO: do sonho à realidade. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:11-2.

8. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med.* 2014;43(10):267-78.
9. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(6):520-6.
10. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):151-6.
11. Medsger TA, Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):255-73.
12. Mouthon L. Systemic sclerosis: views and thoughts for the future. *Presse Med.* 2014;43(10):265-6.
13. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *Radiographics.* 2002;22(1):151-65.
14. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39(10):1971-8.

15. Matucci-Cerinic M, D Angelo S, Denton C, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):19-23.
16. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10(5):248-55.
17. Kairalla RA. Doença intersticial pulmonar na esclerodermia. *J Bras Pneumol*. 2005;31(4):1-3.
18. Franquet T. High Resolution Computed Tomography of the Lungs. In: Wells AU, Denton CP, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*: Elsevier; 2004. p. 23-44.
19. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.
20. Schoenfeld SR, Castelino FV. Interstitial Lung Disease in Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014;41(2):237-48.
21. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):6-19.
22. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):169-73.

23. 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):2737-47.
24. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association D, Therapeutic Criteria C. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
25. Atamas SP, White B. Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(6):537-50.
26. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomark Med.* 2010;4(1):133-47.
27. Lota HK, Renzoni EA. Circulating Biomarkers of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:10.
28. Bonella F, Costabel U, editors. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Critical Care Med;* 2014; 35(2):181-200.
29. 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):231-7.

30. Bandinelli F, Del Rosso A, Gabrielli A, Giacomelli R, Bartoli F, Guiducci S, 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):44-9.
31. Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): its essential role in the immune system and cell growth. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20(9):751-62.
32. Selvi E, Tripodi SA, Catenaccio M, Lorenzini S, Chindamo D, Manganelli S, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):460-4.
33. Strieter RM, Gomperts BN, Keane MP. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2007;117(3):549-56.
34. Rabquer BJ, Tsou PS, Hou Y, Thirunavukkarasu E, Haines GK, 3rd, Impens AJ, et al. Dysregulated expression of MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 and CXCL16 and their receptors in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R18.
35. Salim PH, Xavier RM. Influence of genetic polymorphisms (IL-10/CXCL8/CXCR2/NFkappaB) on the susceptibility of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(4):301-10.
36. 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.

37. Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *J Bras Pneumol.* 2010;36:99-123.
38. IAEA Human Health Series. 1 Quality Assurance for PET and PET/CT Systems. Vienna, Austria; 2009.
39. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol Clin North Am.* 2005;43(1):121-34.
40. Mawlawi O, Townsend DW. Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(1):15-29.
41. Xu B, Guan Z, Liu C, Wang R, Yin D, Zhang J, et al. Can multimodality imaging using 18F-FDG/18F-FLT PET/CT benefit the diagnosis and management of patients with pulmonary lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(2):285-92.
42. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
43. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722.

44. Groves AM, Win T, Screatton 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):538-45.

45. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.

46. Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(3):1-238.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Primário

- ✓ Verificar a possível correlação entre o padrão de atividade metabólica no parênquima pulmonar identificado no PET/CT com os diversos padrões tomográficos da doença intersticial observados na TCAR em pacientes com ES.

5.2. Objetivos Secundários

- ✓ Verificar a correlação entre os achados observados no PET/CT e na TCAR com as características clínicas, funcionais e laboratoriais dos pacientes selecionados para o estudo.
- ✓ Verificar a correlação entre os achados observados no PET/CT e na TCAR com citocinas/receptores (sTNFR1, sTNFR2, IL8/CXCL8, MIF, MCP-1/CCl2, MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10) relacionados com a etiopatogênese da ES.

6. METODOLOGIA

O estudo teve um delineamento transversal e foi realizado nos Serviços de Pneumologia e Cirurgia Torácica e de Reumatologia da Faculdade de Medicina, respectivamente nos Ambulatórios de Doenças Intersticiais Pulmonares e de Esclerose Sistêmica do Hospital das Clínicas da UFMG.

A coleta de dados foi realizada de novembro de 2013 a novembro de 2014, após a anuência dos serviços envolvidos, aprovação pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da instituição, registro CAAE- 21215313.0.00005149 (Anexo A) e assinatura pelos participantes do termo de consentimento livre e esclarecido, TCLE (Apêndice A).

Os critérios de inclusão foram: adultos, maiores de 18 anos, com o diagnóstico de ES, segundo os critérios de diagnóstico de 2013 do Colégio Americano de Reumatologia (13), e com acometimento pulmonar intersticial presente na TCAR. Foram excluídos pacientes com sobreposição de outras doenças do tecido conjuntivo, tabagismo atual e prévio, doença pulmonar ocupacional, infecciosa aguda ou crônica que tenha causado alteração persistente da arquitetura pulmonar, exposição conhecida a antígenos ambientais tóxicos ou toxicidade por drogas, história de tratamento de câncer de qualquer natureza e pulsoterapia com ciclofosfamida ou metilprednisolona há menos de seis meses da realização dos procedimentos do estudo.

Foram realizadas revisões em prontuário para melhor caracterizar as manifestações clínicas iniciais e evolutivas da doença, identificação dos padrões de anticorpos específicos. Os testes de função pulmonar e a dosagem sérica dos mediadores de inflamação foram feitos concomitantemente à realização dos exames de imagem (Anexo D).

Aquisição de imagens

Os exames de PET/CT e TCAR foram realizados no mesmo dia, no Centro de Tecnologia em Medicina Molecular (CTMM) da UFMG, em equipamento PET-CT *Discovery 690* da *General Electric* (Milwaukee, USA) que é composto ainda pelo tomógrafo *Light Speed VCT* com 64 canais. Os pacientes foram examinados em jejum de pelo menos seis horas e após 50 minutos da administração endovenosa do radiofármaco (^{18}F -FDG) com a dose de 3,7 MBq/Kg (0,1 mCi/Kg).

Inicialmente, a TCAR foi obtida através de varredura volumétrica dos ápices as bases pulmonares, com os pacientes em decúbito dorsal e em apneia inspiratória máxima, espessura de 0,6 mm, KV: 120 e mA modulado. Os dados obtidos foram reconstruídos com algoritmo para estudo do pulmão (*lung*) e mediastino (*standard*) e estudados com janelas, respectivamente, de WL: -700 WW: 1200 e WL: 40 WW: 400.

As imagens da TCAR foram analisadas em estações de trabalho apropriadas, por dois radiologistas com experiência superior a 15 anos em radiologia do tórax (ALB, CSF), cegos para os resultados dos exames de PET/CT, para avaliar o padrão de pneumonia intersticial crônica predominante (PINE, PIU, PO) de acordo com a classificação atual (42).

Posteriormente foram identificadas, em cada lobo pulmonar, as seguintes variáveis tomográficas: vidro fosco puro (sem outras lesões intersticiais associadas), faveolamento, vidro fosco associado à bronquiectasia, vidro fosco associado à faveolamento e consolidação, definidos de acordo com as recomendações da *Fleischner Society* e mostradas na Figura 6 (43). Os segmentos desprovidos destas lesões foram identificados como “ausente”. Os casos discordantes foram definidos por consenso entre os radiologistas.

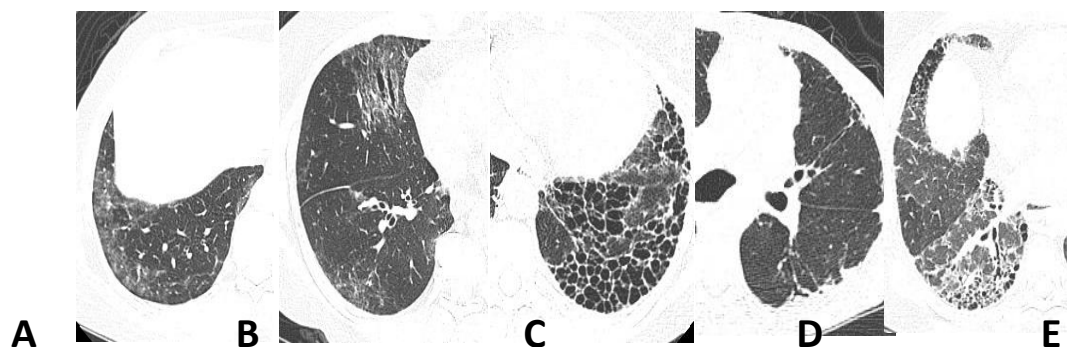


Figura 6 - Alterações radiológicas avaliadas na TCAR: A: vidro fosco puro, B: vidro fosco associado à bronquiectasias, C: faveolamento, D: consolidação, E: vidro fosco associado à faveolamento.

Em seguida, foram adquiridas imagens tomográficas computadorizadas dos pacientes da cabeça aos colos femorais, com baixa dose de exposição à radiação para criação de um mapa de atenuação com o objetivo de orientar de forma precisa a localização anatômica das alterações a serem estudadas e então obtidas imagens volumétricas moleculares da mesma região.

Foram considerados achados significativos quando observada a presença de captação anômala do radiofármaco não atribuída à biodistribuição fisiológica do ^{18}F -FDG. As áreas de concentração anômala do radiofármaco foram analisadas qualitativa e semiquantitativamente pelo método do valor de captação padronizado máximo (*SUVmax*) no plano axial, normalizadas para a atividade administrada de ^{18}F -FDG e para a massa magra, sendo registrados os valores máximos dos voxels observados em cada segmento pulmonar. Os segmentos pulmonares, onde não foi observada captação para mensuração do *SUVmax*, foram identificados como zero para a realização das análises.

Em regiões parenquimatosas desprovidas de alterações tomográficas foram realizadas medidas de *SUV* para estimar o valor da atividade metabólica basal do parênquima pulmonar.

Para a estimativa do metabolismo de todo o lobo pulmonar, também pelo método semiquantitativo, foi realizada uma análise volumétrica através da determinação manual do volume de interesse (VOI) nas imagens da tomografia, para a quantificação do SUV médio (*SUVmean*), determinando os valores de atividade metabólica média dos lobos pulmonares, a sua densidade (coeficiente de atenuação de raios x) média quantificada em unidades Hounsfield (UH) e o volume em cm^3 , individuais para cada lobo pulmonar, mostrados na Figura 7 (44).

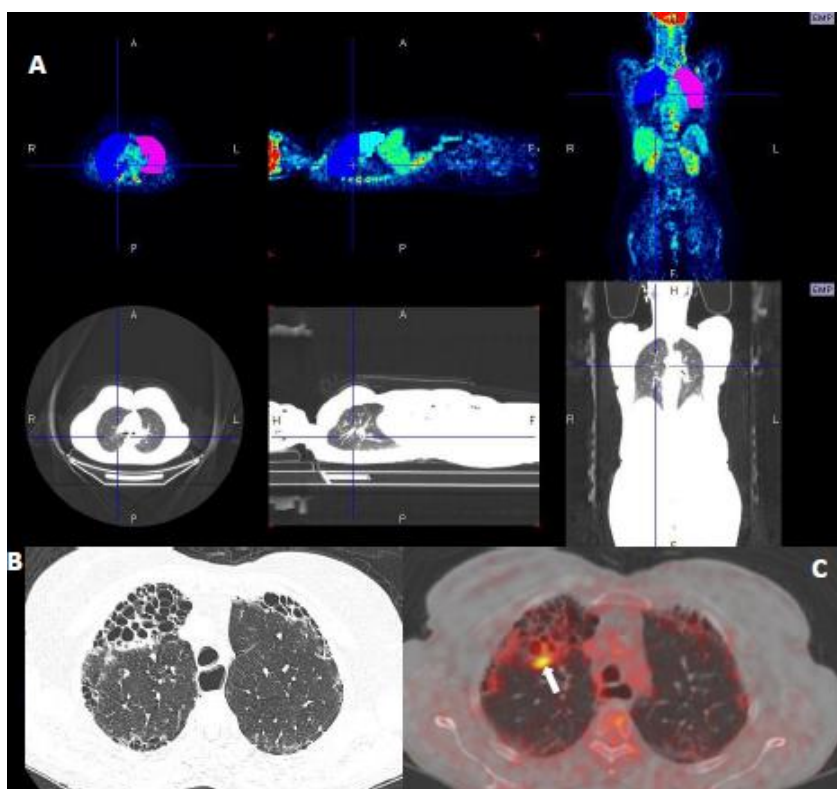


Figura 7- Análise do PET/CT: A - volumetria dos lobos pulmonares para cálculo do *SUVmean*, B – corte axial de TCAR mostrando faveolamento no segmento anterior do lobo superior direito, C – Imagem de fusão PET/CT na região representada em B, mostrando área hipermetabólica (seta) utilizada para cálculo do *SUVmax*.

A análise dos exames de PET/CT foi realizada por médico nuclear (MM), cego para o status clínico e para o padrão radiológico dos pacientes, utilizando a estação de processamento de imagens modelo ADW 4.5, GE Brasil para obtenção do *SUVmax* e pelo software *Pmode*

biomedical image quantification, versão 3.609 para obtenção do *SUVmean*. A construção dos VOIs foi realizada por radiologista com experiência em radiologia do tórax (ALB).

Testes de função pulmonar

Os TFP foram realizados no laboratório de função pulmonar do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, orientados por especialista em Pneumologia (EVM).

O TC6M foi realizado segundo as normas internacionais (45). A determinação dos volumes e fluxos pulmonares e da DCO foram realizadas utilizando-se equipamento da marca Collins (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os valores encontrados nos testes foram relatados como valores absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos, adaptados à população brasileira (46).

Mediadores de inflamação

Para a determinação dos níveis séricos dos mediadores de inflamação foram coletadas amostras de sangue dos pacientes e de controles uma vez que valores de referência não estão ainda estabelecidos. Os critérios de inclusão dos 22 controles foram: adultos maiores de 18 anos, com gênero e idade, pareados com os pacientes do estudo, sem relato ou tratamento de doenças inflamatórias crônicas, neoplasia maligna, uso de medicação imunomoduladora nas últimas seis semanas antes da coleta, cirurgia ou trauma extenso no último mês, insuficiência renal ou hepática, gravidez e que consentiram a participação no estudo.

Foram coletados cerca de 10 mL de sangue periférico por venóclise de cada paciente, no momento da realização do PET/CT, e dos indivíduos controles. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm, 4 °C, por 10 minutos para separação do plasma e soro, que foram congelados em freezer -70 °C até o momento das análises.

As amostras de soro obtidas previamente foram descongeladas para avaliação dos níveis de quimiocinas através de ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche, utilizando-se kits R&D Systems (Minneapolis, MN,USA), seguindo orientações do fabricante. Foi feita a dosagem sérica das seguintes moléculas inflamatórias: sTNFR1, sTNFR2 (Receptores 1 e 2 do fator de necrose tumoral α [TNF]), IL8/CXCL8 (Interleucina 8/*Chemokine [C-X-C motif] ligand 8*[CXCL8]), MIF (Fator inibidor da migração de macrófagos), MCP-1/CCl2 (Proteína quimiotática de monócitos-1/ Quimiocina ligante 2), MIG/CXCL9 (Monokine induced by gamma interferon / *Chemokine [C-X-C motif] ligand 9*) e IP-10/CXCL10 (*Interferon gamma-induced protein 10* / Quimiocina ligante 10) no soro através do método ELISA. Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) da Faculdade de Medicina da UFMG.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows – SPSS Inc Chicago, IL, USA).

A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através dos testes de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lillifors, Shapiro-Wilk e análise de gráficos.

As variáveis de distribuição normal foram apresentadas como média (desvio-padrão) e as de distribuição não normal como mediana (mínimo e máximo).

Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes X^2 e o exato de Fisher, quando apropriado. Na análise univariada as comparações de médias e medianas foram obtidas pelos testes T-Student (variáveis de distribuição normal) e U-Mann-Whitney (variáveis de distribuição não normal).

Para avaliar a correlação entre as variáveis contínuas foram utilizados os testes de correlação de Pearson (variáveis de distribuição normal) ou de Spearman (variáveis de distribuição não normal) e para comparação de medianas de mais de dois grupos com distribuição não normal o teste de Kruskal-Wallis.

A concordância entre observadores foi medida pelo índice Kappa de Cohen e entre o *SUVmax* e *mean* pelo Bland-Altman. Todas as análises levaram em conta um nível de significância (α) de 0,05.

De acordo com a resolução do Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (PrPGCASA) da Faculdade de Medicina da UFMG os resultados serão apresentados no formato de dois artigos.

7. RESULTADOS

7.1. Artigo 1 - Padrões radiológicos da doença pulmonar na esclerose sistêmica (Anexo C)

7.2. Artigo 2 - Atividade da doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica:
correlação entre a TCAR, PET/CT e mediadores de inflamação

7.1. ARTIGO 1 - Padrões tomográficos da doença pulmonar na esclerose sistêmica

(Radiographic patterns of lung disease in systemic sclerosis)

Andréa de Lima Bastos, Ricardo de Amorim Corrêa, Gilda Aparecida Ferreira

Resumo: O comprometimento pulmonar pela esclerose sistêmica (ES) é atualmente o maior responsável pela morbidade e mortalidade relacionadas à doença e assim o reconhecimento dos seus vários padrões de alterações tomográficas se torna decisivo na abordagem destes pacientes. Embora a apresentação tomográfica mais comum, em estudos de alta resolução (TCAR), seja a pneumonia intersticial não específica (PINE), existem outros achados clínicos e de imagem que não correspondem a esse padrão. Assim, o objetivo deste estudo foi descrever as principais alterações pulmonares decorrentes do comprometimento pela ES e de suas manifestações tomográficas considerando-se a classificação atual das doenças intersticiais. Realizou-se uma revisão de literatura e foram selecionados estudos das alterações pulmonares na ES publicados entre os anos de 2000 e 2015, através de mecanismos de busca em publicações de língua inglesa, na base de dados MEDLINE / Pubmed, Lilacs e Scielo. As alterações tomográficas pulmonares encontradas na ES têm padrão variado e podem ser agrupadas em três principais categorias: alterações intersticiais, alveolares e vasculares. As alterações intersticiais são as mais frequentemente relacionadas à doença pulmonar na ES, mas as manifestações alveolares e vasculares devem ser reconhecidas e consideradas na presença de apresentações clínicas atípicas e resposta inadequada à terapia instituída.

Unitermos: esclerodermia; esclerose sistêmica; radiologia; tomografia computadorizada; doenças pulmonares;

Abstract: As lung impairment is currently the most responsible factor for the morbidity and mortality related to systemic sclerosis (SSc), the recognition of the various tomographic patterns becomes decisive in the clinical management of these patients. While in CT studies of high resolution computed tomography (HRCT) the pattern of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) is the most common one, there are other forms of lung involvement that must also be recognized. This literature review aimed to discuss the main changes resulting from pulmonary involvement by ES and their radiological findings, considering the current classification of interstitial diseases. A selection of articles on this topic between the years 2000 and 2015 was carried on, through search engines in English-language publications in the database MEDLINE / PubMed, Lilacs and Scielo. Pulmonary CT patterns found in ES are varied and are divided into three main categories: interstitial, alveolar and vascular changes. Interstitial changes are the most frequently category of pulmonary involvement in SSc, but alveolar and vascular manifestations must also be recognized and considered in the presence of atypical clinical presentations and inadequate response to therapy Keywords: scleroderma; systemic sclerosis; radiology; computed tomography; lung diseases

Introdução:

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida caracterizada por alterações inflamatórias, fibróticas, vasculopatia obstrutiva de pequenos vasos e deposição de colágeno em vários órgãos, sobretudo nos pulmões [1-2].

A doença é mais frequente em mulheres do que em homens, em média 3 a 8:1, com um pico de incidência entre 45 e 64 anos [3-4].

O comprometimento pulmonar tem destacada importância na evolução da doença, com incidência variando entre 70% e 90% sendo este, atualmente, o principal responsável pela morbidade e mortalidade destes doentes [4].

No pulmão observa-se inflamação e fibrose intersticial com depósito excessivo de matriz extracelular e obliteração vascular podendo ocasionar ainda hipertensão pulmonar [5]. As alterações anatômicas decorrentes têm expressões radiológicas variáveis, e a detecção precoce e interpretação apropriada constituem etapa crítica na tomada de decisão do momento adequado para se iniciar o tratamento.

O curso clínico da doença pulmonar pode variar desde apresentações mais indolentes até aquelas de curso rapidamente progressivo, com rápido declínio da função respiratória. Em alguns casos a fibrose pulmonar pode preceder por anos o aparecimento da doença sistêmica. Sintomas respiratórios, presentes em mais de 50% dos pacientes portadores de ES, não constituem indicadores seguros de comprometimento do parênquima pulmonar, pois podem

decorrer também do comprometimento vascular pulmonar ou da debilidade muscular associadas à doença [2, 6].

As alterações pulmonares decorrentes desta doença podem ser demonstradas através de métodos de diagnóstico por imagem. Dentre eles, destaca-se a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) que permite detalhamento anatômico do parênquima pulmonar com sensibilidade muito superior à radiografia, sendo assim um importante auxiliar no diagnóstico e na avaliação da extensão da doença [7].

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre as principais alterações decorrentes do comprometimento pulmonar pela ES e de suas manifestações tomográficas.

Método:

A seleção de artigos, para este estudo, foi realizada através mecanismos de busca em publicações de língua inglesa, de trabalhos realizados em humanos, usando as seguintes palavras-chave em inglês, nas bases de dados MEDLINE / Pubmed, Lilacs e Scielo: esclerodermia; esclerose sistêmica, radiologia, tomografia computadorizada, doenças pulmonares. Considerando-se a abordagem pelos autores de estudos de alta resolução do tórax e, principalmente, as mudanças no consenso das doenças pulmonares intersticiais, foram selecionadas publicações entre os anos 2000 e 2015 e assim foram obtidos 21 artigos que incluíram informações descritivas relacionadas ao aspecto radiológico das alterações pulmonares secundárias à ES. Para identificar referências relevantes adicionais, a bibliografia das publicações selecionadas foi analisada manualmente.

Discussão:

A. Alterações intersticiais:

As formas de comprometimento pulmonar pela ES são variadas, sendo mais frequente a doença intersticial. Este comprometimento caracteriza-se pela distribuição pulmonar difusa e pode corresponder a variados subtipos histopatológicos. A TCAR desempenha papel importante na identificação topográfica das lesões, na avaliação de sua extensão e no acompanhamento da evolução do processo.

Descrições iniciais das características patológicas da doença provêm de estudos pós-mortem que sugeriam um padrão de fibrose com pouca reação inflamatória, mas atualmente a presença de inflamação e áreas de fibrose nas paredes alveolares tem sido debatida [8]. A presença de fibrose foi observada em mais de 75% dos casos em estudo de necropsia [9].

A doença fibrosante é o componente histológico mais frequentemente observado, com evolução clínica variável e, como já previamente demonstrado, apresentam melhor prognóstico em relação à fibrose pulmonar idiopática (FPI) [10].

Pelo menos 50,0% a 77,5% dos casos de doença intersticial na esclerose sistêmica são devidos à pneumonia intersticial não específica (PINE), o que pode explicar seu melhor prognóstico em relação à FPI [10-11]. A PINE é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática, caracterizada por graus variados de inflamação e fibrose, desde formas com o predomínio de processo inflamatório até aquelas mais frequentes, onde se observa predomínio de fibrose, entretanto, sem apresentar focos de fibroblastos e faveolamento evidentes como na pneumonia intersticial usual (PIU) [8, 12].

As anormalidades vistas na PINE, mais frequentemente observadas na TCAR, são a presença de “vidro fosco”, opacidades reticulares irregulares, bronquiectasias e bronquiloectasias de tração (Figura 1). Essas lesões em geral poupam as regiões subpleurais dos pulmões (Figura 2) e esta característica pode ser útil para diferenciá-la da PIU [12].

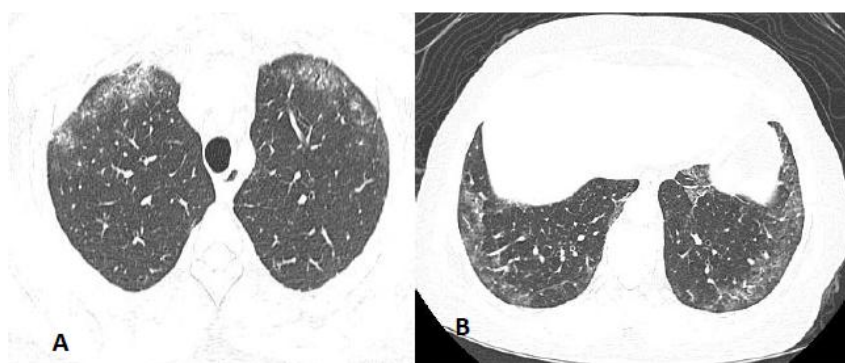


Figura 1- Feminino 55 anos, portadora de ES há 8 anos sem sintomas respiratórios. Observam-se em lobos superiores (A) e em segmentos basais dos lobos inferiores (B), áreas com atenuação em vidro fosco distribuídas em regiões pulmonares corticais bilateralmente.

A PIU é uma apresentação menos frequente na ES. O padrão típico observado na TCAR caracteriza-se por alterações reticulares com predomínio basal, periférico e subpleural, com presença de faveolamento, bronquiectasias e bronquiloectasias de tração, distorção arquitetural e perda de volume da região comprometida [13]. Este padrão apresenta pior prognóstico em relação à PINE (figura 3).

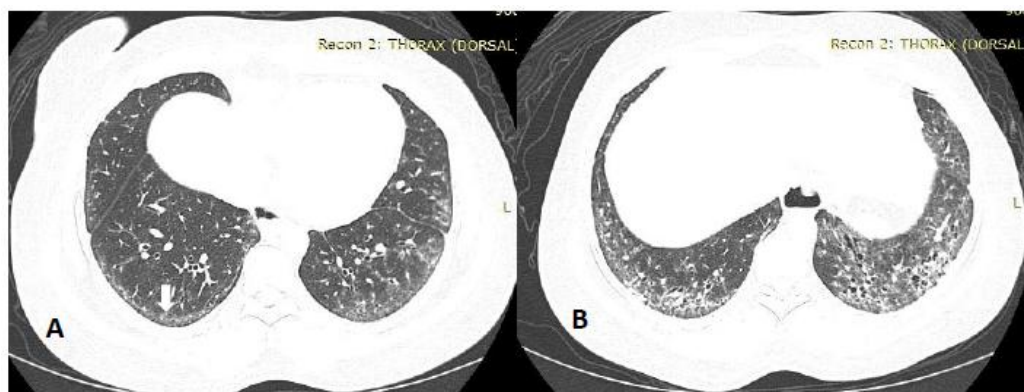


Figura 2 - Feminino 37 anos, portadora de ES há 10 anos apresentando dispneia acentuada e dilatação esofágica. TCAR mostrando em A presença de vidro fosco poupando regiões subpleurais (seta) e em B bronquiectasias de tração, espessamento de septos interlobulares e linhas subpleurais associadas ao vidro fosco de distribuição cortical.

B. Alterações alveolares:

Outras formas menos comuns de comprometimento pulmonar relacionadas na ES são o dano alveolar difuso, hemorragia pulmonar, pneumonia organizante, pneumonia aspirativa e pneumopatia associada às drogas utilizadas no tratamento [6].

A pneumonia organizante foi relatada em poucos casos como manifestação associada à ES. Entretanto, como o padrão ouro para o seu diagnóstico é o resultado obtido pela biópsia a céu aberto e essa é raramente realizada nestes pacientes, a sua real incidência não é conhecida. Taylor e cols. relataram três casos de pneumonia organizante diagnosticada por biópsia a céu aberto em portadores de ES [14].

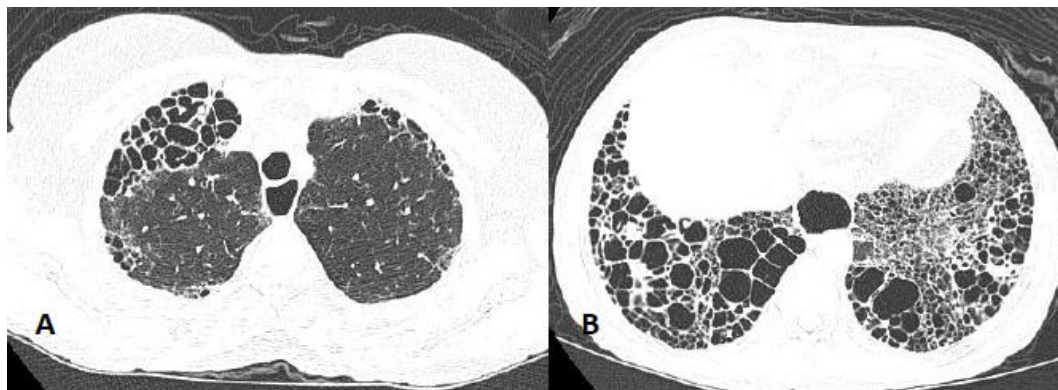


Figura 3- Feminino 58 anos, portadora de ES há 26 anos. Apresenta tosse, dispneia acentuada e broncoespasmo. TCAR mostrando dilatação esofágica importante e extenso faveolamento bilateral, predominante nos lobos inferiores (B) e evidenciado também em lobos superiores (A), com padrão característico de PIU.

A TCAR pode mostrar marcante consolidação bilateral do espaço aéreo subpleural (figura 4) ou peribrônquica com característica migratória e algumas áreas de vidro fosco. O sinal do halo invertido pode ser útil em sugerir o diagnóstico. Histologicamente observa-se pneumonia organizante envolvendo alvéolos e ductos alveolares com ou sem pólipos bronquiolares intraluminais [12]. Clinicamente a doença se manifesta com tosse, febre e dispnéia e, laboratorialmente, pelo predomínio de linfócitos no lavado broncoalveolar [12, 14]. De forma semelhante, outros autores relataram essa apresentação [15-17].

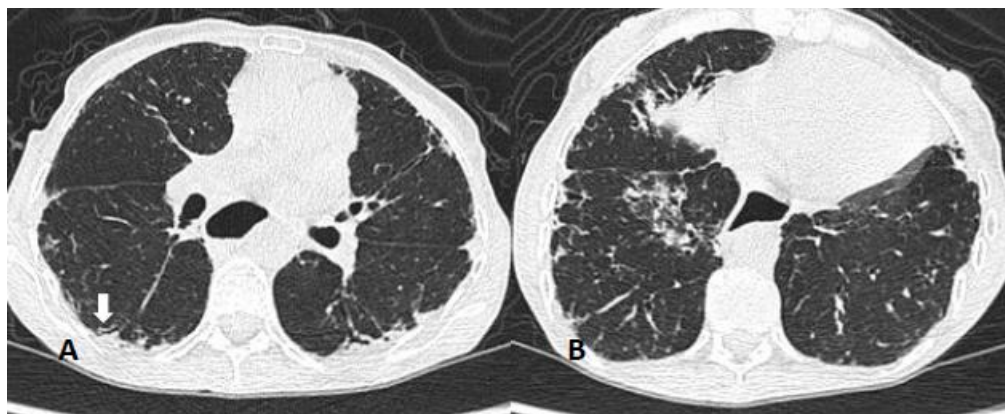


Figura 4 - Feminino 49 anos, diagnóstico de ES há 10 anos sem sintomas respiratórios. A TCAR com janela de pulmão mostra pequenas consolidações focais subpleurais com bronquiectasias de permeio (seta em A) no terço médio (A) e inferior (B) dos segmentos pulmonares e dilatação importante do esôfago torácico. O padrão radiológico pulmonar é sugestivo de pneumonia organizante, ainda sem estudo histopatológico.

No caso de apresentações clínicas e radiológicas atípicas, a realização de biópsia a céu aberto deve ser considerada uma vez que a pneumonia organizante e as demais alterações fibrosantes têm diferentes prognósticos e tratamento. Enquanto a primeira responde aos corticosteróides, na segunda, o uso de agentes imunossupressores é frequentemente necessário [14].

Como a TCAR demonstra as alterações pulmonares em até 94% dos casos, observáveis em apenas 25% a 53% dos casos com radiografia simples do tórax, a TCAR é o método de escolha na investigação da doença pulmonar intersticial na ES [18]. A pneumonia aspirativa, em portadores de ES, ocorre pelo comprometimento esofágico secundário à doença. A doença esofágica pode estar presente em 50% a 90% dos casos levando a sintomas decorrentes da dismotilidade e refluxo [19]. Na tomografia o diâmetro coronal da luz do esôfago encontra-se aumentado nestes pacientes variando entre 1,2 cm a 4,0 cm, em média 2,3 cm [20].

C. Alterações vasculares:

O envolvimento vascular pulmonar na ES pode levar à hipertensão arterial pulmonar (HAP) que decorre do aumento na resistência vascular pulmonar devido ao remodelamento e oclusão das arteríolas pulmonares.

A HAP, definida por uma pressão arterial pulmonar média igual ou superior a 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar igual ou inferior a 15 mmHg, é uma causa importante de morbidade e mortalidade relacionada à doença, com sobrevida média que varia de 1,5 a 3 anos após o diagnóstico (figura 5) [21].

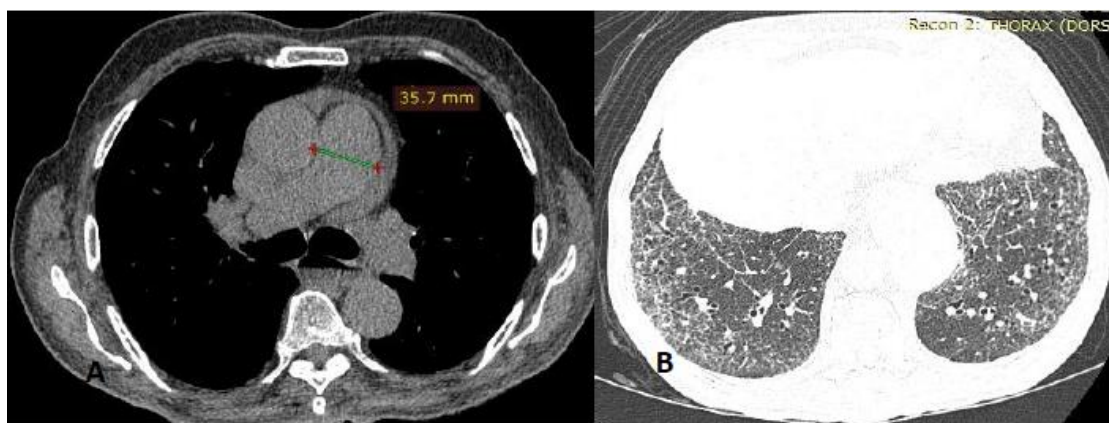


Figura 5 - Masculino 81 anos, diagnóstico de ES há 10 anos. Observa-se na TCAR com janela de mediastino (A), aumento do calibre do tronco arterial pulmonar (35,7 mm) e dilatação esofágica com nível no interior. Na Janela de parênquima pulmonar notam-se áreas de atenuação em vidro fosco com espessamento de septos interlobulares e bronquiectasias de permeio, predominantemente corticais, sugerindo PINE.

Essa manifestação pode ocorrer isoladamente ou associada à doença pulmonar intersticial, o que piora o seu prognóstico. O diagnóstico baseado apenas em sintomas clínicos é limitado

devido à presença de outras alterações pulmonares que podem se manifestar de forma semelhante [2, 22].

Na TCAR é frequente o achado de aumento do calibre do tronco arterial pulmonar ($> 28,6\text{mm} \pm 2$) e das artérias pulmonares principais, embora sua ausência não exclua o diagnóstico. O encontro de derrame pericárdico, sobretudo no recesso anterior com espessura superior a 10 mm, é indicativo de mau prognóstico e ainda é um forte preditor de HAP à ecocardiografia [23-26].

Outra manifestação vascular pulmonar observada na ES é a doença pulmonar veno-oclusiva que é caracterizada por proliferação intimal e fibrose de veias e vênulas intrapulmonares associado a certo envolvimento arteriolar. O diagnóstico definitivo é obtido por biópsia que alternativamente pode ser sugerido clinicamente, em função do risco aumentado de complicações pós-operatórias [22]. Estudos histológicos atuais têm mostrado maior envolvimento venoso na doença pulmonar da ES do que previamente descrito, o que explica, pelo menos em parte, a refratariedade destes doentes ao tratamento da HAP em relação a aqueles que têm a forma idiopática [27].

A TCAR nestes casos revela a presença de opacidades centrolobulares em vidro fosco, espessamento septal e alargamento linfonodal [22].

D. Outras alterações:

Algumas alterações observadas na tomografia de portadores de ES podem ser concomitantes aos achados da doença parenquimatosa merecem destaque pela sua frequência ou gravidade.

A linfonomegalia é frequentemente observada em pacientes com ES, com uma prevalência variando entre 41% e 74% e parece estar associada à presença de doença pulmonar intersticial crônica, secundária a uma resposta inflamatória à pneumonia aspirativa e refluxo ou a outras doenças concomitantes como linfoma e a sarcoidose [24, 28].

Alguns estudos têm mostrado uma maior incidência de doenças neoplásicas, sobretudo pulmonares, associadas à ES. A incidência de neoplasias, de uma forma geral, em pacientes com ES pode chegar a 10,7% e o risco de desenvolvimento do câncer de pulmão é, até sete vezes, maior em pacientes portadores de ES que têm o hábito de fumar [29].

Conclusão:

As complicações pulmonares decorrentes da ES podem ter um curso clínico bastante desfavorável e o principal dilema clínico refere-se à indicação de agentes imunossupressores e identificação do momento apropriado do seu início. Estes agentes têm papel importante no controle da evolução da fibrose, devendo-se considerar os potenciais efeitos adversos relacionados a esta medicação, sendo assim imprescindível o reconhecimento dos vários padrões tomográficos da doença pulmonar.

As alterações mais frequentemente observadas na ES são decorrentes do comprometimento intersticial, mas manifestações relacionadas ao acometimento alveolar e vascular devem ser sempre lembradas diante de quadro clínico atípico e resposta inadequada ao tratamento instituído pela necessidade de abordagem terapêutica específica imediata.

Outras manifestações torácicas secundárias à ES são também observadas no estudo tomográfico do tórax, podendo estar associadas à doença pulmonar. Estas alterações tomográficas devem também ser reconhecidas e correlacionadas com os achados clínicos para melhor orientar o manejo dos doentes.

Referências:

1. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU HospJt Dis.* 2008; 66: 198-202.

1. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48:40-4.

2. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37:223- 35.

4. Gohari Moghadam K, Gharibdoost F, Parastandechehr G, et al. Assessments of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Iran Med.* 2011;14: 22-6.

5. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings¹. *Radiographics.* 2002; 22: 151-65.

6. Goh NS, du Bois RM. In: Wells AU, Denton CP, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*: 1st ed. Elsevier; 2004. p. 181-207.

7. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology.* 2008; 47: 59-61.

8. King TE, Jr. Nonspecific interstitial pneumonia and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1578-9.

9. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969; 46:428-40.
10. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 281-3.
11. . Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1581-6.
12. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-48.
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
14. Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol.* 2003; 9:239-45.

15. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Nemoto T, et al. Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2002; 22: 216-8.
16. Bridges AJ, Hsu KC, Dias-Arias AA, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and scleroderma. *J Rheumatol.* 1992; 19: 1136-40.
17. Davison AG, Epstein O. Relapsing organising pneumonitis in a man with primary biliary cirrhosis, CREST syndrome, and chronic pancreatitis. *Thorax.* 1983;38:316-7.
18. Azevedo ABCd, Guimarães SMM, Tavares Júnior WC, et al. Avaliação da tomografia de alta resolução versus radiografia de tórax na doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica. *Radiol Bras.* 2005;38:95-9.
19. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J ClinGastroenterol.* 2006; 40:769-75. 20. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, et al. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic esophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. *Am J Roentgenol.* 1993; 161:269-72.
20. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis–related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: Impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:2456-64.
21. M. Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011; 40: 25-39.

22. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009; 24: 299-309.
23. Baque-Juston MC, Wells AU, Hansell DM. Pericardial thickening or effusion in patients with pulmonary artery hypertension: a CT study. *Am J Roentgenol*. 1999; 172:361-4.
24. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, et al. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol*. 1984; 19: 16-22.
26. Fischer A, Misumi S, Curran-Everett D, et al. Pericardial abnormalities predict the presence of echocardiographically defined pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Chest*. 2007; 131:988-92.
26. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol*. 2007; 38:893-902.
27. Wechsler RJ, Steiner RM, Spirn PW, et al. The relationship of thoracic lymphadenopathy to pulmonary interstitial disease in diffuse and limited systemic sclerosis: CT findings. *Am J Roentgenol*. 1996; 167:101-4.
28. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66: 551-3.

7.2. ARTIGO 2 - Atividade da doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica: correlação entre a TCAR, PET/CT e mediadores de inflamação.

Introdução:

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença do tecido conjuntivo rara, onde o comprometimento pulmonar, relacionado à doença pulmonar intersticial (DPI) ou à hipertensão arterial pulmonar (HAP), é o principal fator responsável pela redução da qualidade e da expectativa de vida, o que sugere a necessidade do desenvolvimento de novas ferramentas para maior entendimento do processo patológico (18). Sua patogênese é caracterizada pelo desenvolvimento de processo inflamatório e fibrótico, vasculopatia obstrutiva de pequenos vasos, produção de autoanticorpos e depósito de colágeno (1-2).

A DPI é mais frequentemente associada à forma cutânea difusa enquanto que a HAP é mais prevalente na forma cutânea limitada, onde o envolvimento visceral é mais raro, (2, 18). O acometimento intersticial pulmonar pode assumir expressões variadas durante a evolução da doença. Segundo estudos de anatomia patológica há um predomínio do padrão histopatológico de pneumonia intersticial não específica (PINE) ao passo que pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia organizante (PO), são encontradas menos frequentemente (47-49). Entretanto, a realização de biópsia pulmonar a céu aberto para esta definição acarreta riscos significativos, além de não modificar o manejo clínico dos pacientes, sobretudo na fase crônica em que se observa importante comprometimento funcional. Recentemente foi observado na ES um padrão de fibrose intersticial broncocêntrico, a fibrose centrolobular, que se associa à aspiração pulmonar crônica secundária ao refluxo gastroesofágico e pode ser identificada pela tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR) quando ocorre de forma isolada (50).

Desta forma, os exames de imagem, particularmente a tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR), tornaram-se os métodos de eleição para o diagnóstico do padrão de

acometimento (51). É, portanto, relevante a correlação entre as alterações tomográficas e histopatológicas pulmonares na ES que mostra forte associação entre o padrão reticular na TCAR com achados de fibrose nas biópsias. Todavia, em relação ao processo inflamatório, a correlação com vidro fosco é menos consistente devido a dificuldades técnicas inerentes ao método tomográfico que impede discernir se o espessamento das paredes alveolares se deve a um processo de natureza inflamatória ou à deposição de tecido conectivo, ambos passíveis de se expressarem como opacidade em vidro fosco na TCAR (52). A fibrose em fase muito inicial pode não produzir o aspecto reticular diagnóstico pela TCAR e pode se manifestar como áreas de atenuação em vidro fosco (53) o que dificulta o diagnóstico da atividade da doença pelo método de imagem.

Assim, a necessidade de melhor definição da atividade inflamatória da doença através de métodos de imagem estimulou nosso interesse em investigar as alterações intersticiais observadas na ES pela tomografia por emissão de pósitrons integrada com a tomografia computadorizada (PET/CT).

Mais recentemente o PET/CT, que avalia a atividade metabólica celular, tem se mostrado útil na avaliação de doenças não neoplásicas como as doenças do tecido conjuntivo (54), inflamação neutrofílica aguda do pulmão (55-56) e também nas doenças pulmonares fibrosantes(44, 57). Além de ser um método não invasivo, o PET/CT permite a avaliação quantitativa de todo o volume pulmonar numa mesma etapa de aquisição das imagens. Entretanto, o padrão de atividade metabólica na doença intersticial secundária à ES ainda não foi estudado assim como sua correlação com os mediadores da inflamação que possam sugerir o mecanismo subjacente relacionados aos padrões tomográficos observados.

Os mediadores da inflamação estão relacionados com a presença e gravidade da doença pulmonar intersticial na ES que, por se tratar de doença biologicamente complexa, pode ter a associação de vários deles como responsável por sua forma de apresentação (27-28). Dentre estes se destacam as quimiocinas, que fazem parte de uma família especializada de citocinas com função mediadora do processo inflamatório, quimiotática e ativadora para leucócitos específicos, além de estimular a produção de novas citocinas e auxiliar na diferenciação celular.

Este estudo teve como objetivo avaliar o potencial papel do PET/CT em prever a atividade inflamatória no parênquima pulmonar e sua correlação com os padrões tomográficos observados na TCAR, variáveis clínicas, testes de função pulmonar e com mediadores de inflamação relacionados com a etiopatogênese da ES.

Métodos:

Trata-se de um estudo transversal realizado nos Serviços de Reumatologia e de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade (CAAE- 21215313.0.00005149) e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos participantes.

Foram incluídos adultos com diagnóstico de ES, segundo os critérios de 2013 do Colégio Americano de Reumatologia (13), e com acometimento pulmonar intersticial presente na TCAR.

Foram excluídos pacientes com sobreposição de outras doenças do tecido conjuntivo, tabagismo atual ou prévio, doença pulmonar ocupacional, infecciosa aguda ou crônica que tenha causado alteração persistente da arquitetura pulmonar, exposição conhecida a antígenos

ambientais tóxicos ou toxicidade por drogas, história de tratamento de câncer de qualquer natureza e pulsoterapia com ciclofosfamida ou metilprednisolona há menos de seis meses da realização dos procedimentos do estudo. Para avaliar as alterações tomográficas decorrentes diretamente do processo inflamatório relacionado à ES, foram excluídos pacientes que apresentassem à TCAR, alterações evidentes de comprometimento das pequenas vias aéreas.

Para melhor caracterizar a amostra foram também realizadas revisões em prontuário das manifestações clínicas da doença e anticorpos específicos. Os testes de função pulmonar e a dosagem sérica dos mediadores de inflamação foram feitos concomitantemente à realização dos exames de imagem, todos na nossa instituição.

Na determinação dos níveis séricos dos mediadores de inflamação foram coletadas amostras de sangue dos pacientes e de controles, uma vez que, valores de referência não estão ainda estabelecidos. Os critérios de inclusão de 22 controles foram: adultos maiores de 18 anos, com gênero e idade, pareados com os pacientes do estudo, sem relato ou tratamento de doenças inflamatórias crônicas, neoplasia maligna, uso de medicação imunomoduladora nas últimas seis semanas antes da coleta, cirurgia ou trauma extenso no último mês, insuficiência renal ou hepática, gravidez e que consentiram a participação no estudo.

Aquisição de imagens

Os exames de PET/CT e TCAR foram realizados em equipamento PET-CT *Discovery 690* (D-690) da *General Electric* (GE) que é composto ainda pelo tomógrafo *Light Speed VCT* com 64 canais. Os pacientes foram examinados em jejum de pelo menos seis horas e após 50 minutos da administração endovenosa do radiofármaco (^{18}F -FDG) com a dose de 3,7 MBq/Kg (0,1 mCi/Kg).

Inicialmente, a TCAR foi obtida através de varredura volumétrica dos ápices às bases pulmonares, com os pacientes em decúbito dorsal e em apneia inspiratória máxima, espessura

de 0,6 mm, KV: 120 e mA modulado. Os dados obtidos foram reconstruídos com algoritmo para estudo do pulmão (*lung*) e mediastino (*standard*) e estudados com janelas, respectivamente, de WL: -700 WW: 1200 e WL: 40 WW: 400.

As imagens da TCAR foram analisadas em estações de trabalho apropriadas, por dois radiologistas com experiência superior a 15 anos em radiologia do tórax (ALB, CSF), cegos para os resultados dos exames de PET/CT, para avaliar o padrão de pneumonia intersticial crônica predominante: PINE, PIU, PO (42).

Posteriormente foram identificadas, em cada lobo pulmonar, as seguintes variáveis tomográficas: vidro fosco puro (sem outras lesões intersticiais associadas), faveolamento, vidro fosco associado à bronquiectasia, vidro fosco associado à faveolamento e consolidação (43). Os segmentos desprovidos destas lesões foram identificados como “ausente”. Os casos discordantes foram definidos por consenso entre os radiologistas. As demais alterações reticulares foram consideradas em conjunto com as variáveis relacionadas à fibrose devido à fase avançada da doença pulmonar dos pacientes da amostra. Pacientes com alterações tomográficas sugestivas de comprometimento de vias aéreas foram excluídos da

Em seguida, foram adquiridas imagens do PET/CT e considerados achados significativos quando observada a presença de captação anômala do radiofármaco não atribuída à biodistribuição fisiológica do ^{18}F -FDG.

As áreas de concentração anômala do radiofármaco foram analisadas qualitativa e semiquantitativamente pelo método do valor de captação padronizado máximo padronizado (*SUVmax*) no plano axial, normalizadas para a atividade administrada de ^{18}F -FDG e para a massa magra, sendo registrados os valores máximos dos voxels observados em cada segmento pulmonar.

Em regiões parenquimatosas desprovidas de alterações tomográficas foram realizadas medidas de *SUVmax* para estimar o valor da atividade metabólica basal do parênquima pulmonar.

Para quantificação de todo o lobo pulmonar, avaliado também pelo método semiquantitativo, foi realizada uma análise volumétrica através da determinação manual do volume de interesse (VOI) nas imagens da tomografia, para a quantificação do SUV médio (*SUVmean*), determinando os valores de atividade metabólica média dos lobos pulmonares, a densidade (coeficiente de atenuação de raios x) média quantificada em unidades Hounsfield (UH) e o volume em cm^3 , individuais para cada lobo pulmonar, mostrados na Figura 1(44).

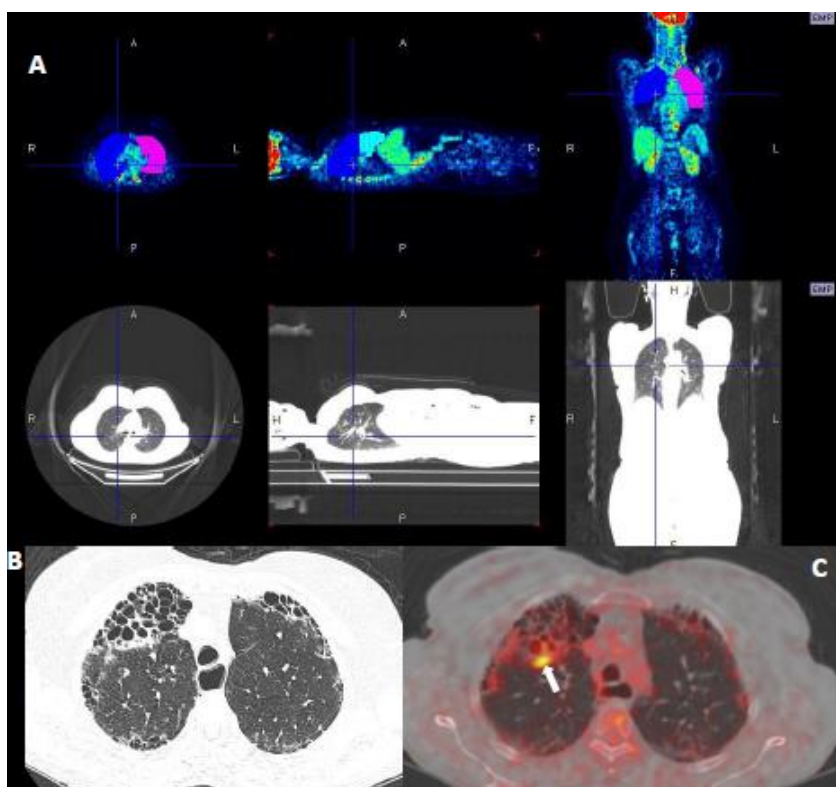


Figura 1. Análise do PET/CT: A - volumetria dos lobos pulmonares para cálculo do *SUVmean*, B – corte axial de TCAR mostrando faveolamento no segmento anterior do lobo superior direito, C – Imagem de fusão PET/CT na região representada em B, mostrando área hipermetabólica (seta) utilizada para cálculo do *SUVmax*.

A análise dos exames de PET/CT foi realizada por médico nuclear (MM), cego para o status clínico e para o padrão radiológico dos pacientes, utilizando a estação de processamento de imagens modelo ADW 4.5, GE Brasil para obtenção do *SUVmax* e pelo software *Pmode biomedical image quantification*, versão 3.609 para obtenção do *SUVmean*. A construção dos VOIs foi realizada por radiologista com experiência em radiologia do tórax (ALB).

Testes de função pulmonar

Foram realizados no laboratório de função pulmonar do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, orientados por especialista em Pneumologia (EVM). O teste de caminhada de seis minutos foi realizado segundo as normas internacionais (45). A determinação dos volumes pulmonares e da difusão de monóxido de carbono (DCO) foram realizadas utilizando-se equipamento da marca Collins (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os valores encontrados nos testes foram relatados como valores absolutos e porcentagens em relação aos valores previstos, adaptados à população brasileira (46).

Mediadores de inflamação

Foram coletados cerca de 10 mL de sangue periférico por venóclise de cada paciente, no momento da realização do PET/CT, e dos indivíduos controles. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm, 4 °C, por 10 minutos para separação do plasma e soro, que foram congelados em freezer -70 °C até o momento das análises. As amostras de soro obtidas previamente foram descongeladas para avaliação dos níveis de quimiocinas através de ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche, utilizando-se kits R & D Systems (Minneapolis, MN,USA) seguindo orientações do fabricante. Foi feita a dosagem sérica das seguintes

moléculas inflamatórias: sTNFR1, sTNFR2 (Receptores 1 e 2 do fator de necrose tumoral α [TNF]), IL8/CXCL8 (Interleucina 8/*Chemokine [C-X-C motif]ligand 8* [CXCL8]), MIF (Fator inibidor da migração de macrófagos), MCP-1/CCL2 (Proteína quimiotática de monócitos-1/Quimiocina ligante 2), MIG/CXCL9 (Monokine induced by gamma interferon / *Chemokine [C-X-C motif]ligand 9*) e IP-10/CXCL10 (*Interferon gamma - induced protein 10* / Quimiocina ligante 10) no soro através do método ELISA. Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) da Faculdade de Medicina da UFMG.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows – SPSS Inc Chicago, IL, USA). A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através dos testes de Kolmogorov-Smirnoff com correção de Lillifors, Shapiro-Wilk e análise de gráficos. As variáveis de distribuição normal foram apresentadas como média (desvio-padrão) e as de distribuição não normal como mediana (intervalo interquartil). Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes X^2 e o exato de Fisher, quando apropriado. Na análise univariada as comparações de médias e medianas foram obtidas pelos testes T-Student (variáveis de distribuição normal) e U-Mann-Whitney (variáveis de distribuição não normal). Para avaliar a correlação entre as variáveis contínuas foram utilizados os testes de correlação de Pearson (variáveis de distribuição normal) ou de Spearman (variáveis de distribuição não normal) e para comparação de medianas de mais de dois grupos com distribuição não normal o teste de Kruskal-Wallis. A concordância entre observadores foi medida pelo índice Kappa de Cohen e entre o *SUVmax* e *mean* pelo Bland-Altman. Todas as análises levaram em conta um nível de significância (α) de 0,05.

Resultados

Foram selecionados consecutivamente 27 pacientes, no período de novembro de 2013 a novembro de 2014. Quatro pacientes foram excluídos, dois deles por apresentarem padrão exclusivo de doença das pequenas vias aéreas na TCAR, um pelo desenvolvimento de doença neoplásica no curso da pesquisa e outro por se recusar a participar do estudo.

A amostra constituiu-se de 23 pacientes, sendo 18 (78,0%) do sexo feminino, com média de idade de $47,6 \pm 12,5$ anos, 14 (60,9%) com a forma sistêmica difusa e 9 (39,1%) com a forma limitada. O tempo médio de doença foi de $11,8 \pm 8,7$ anos, com variação de um ano e três meses a 25 anos. O período decorrido entre os sintomas clínicos iniciais e o diagnóstico definitivo variou entre um e cinco anos. Em relação aos anticorpos investigados durante a evolução da doença, 87% dos pacientes apresentaram o fator anti-núcleo (FAN), 17,4% o anticorpo anti-topoisomerase humana I (Ac-Scl70), não disponíveis em 26,1% e 8,7% dos pacientes apresentaram o anticorpo anticentrômero (não disponíveis em 47,8%). No momento de inclusão no estudo, 15 (65,0%) pacientes tinham queixas respiratórias caracterizadas como tosse e dispneia. As principais manifestações clínicas e frequências de apresentação estão na Tabela 1.

Na época da realização dos exames, seis pacientes estavam em tratamento com prednisona, com dose média de $8,7 \pm 4,0$ mg (variação entre 5,0 e 15,0 mg), seis com azatioprina e cinco com metotrexate.

Tabela 1- Perfil clínico da amostra de pacientes com ES

Manifestações clínicas		Durante a evolução (%)
Articulares	Artralgia/ artrite	64,0
	Lesões de polpas digitais	72,0
	Ulcerações	28,0
Vasculares	Microcicatriz em polpa digital	24,0
	Fenômeno de Raynaud	91,0
Trato gastrointestinal	Pirose, disfagia e diarreia	48,0
Respiratórias	Tosse e dispneia	60,0
Cutâneas/Subcutâneas	Telangiectasias	16,0
	Calcinose	0
Formas de apresentação	Limitada	39,1
	Difusa	60,9

Testes de Função pulmonar

O valor médio das principais variáveis relacionadas à função pulmonar é mostrado na Tabela 2. Na avaliação dos volumes pulmonares 65,1% dos pacientes apresentaram alterações. Obtivemos nove com distúrbio exclusivamente restritivo (39,1%), cinco com distúrbio misto, restritivo e obstrutivo (21,7%), um com distúrbio exclusivamente obstrutivo (4,3%), sete com volumes normais (30,4%) e um no qual não foram obtidos volumes por dificuldade de adaptação do bocal.

Tabela 2. Valores médios das variáveis da Função Pulmonar

Variáveis da Função Pulmonar*	Valores
CPT (L)	4,2±0,7
CVF (%)	69,8±17,6
VEF ₁ (L)	2,0±0,5
VEF ₁ %	69,5±17,5
VEF ₁ /CVF	81,2±5,4
DCO (%)	64,7±14,4
Distância caminhada(m) **	470,3±72,5

*CPT- capacidade pulmonar total, CVF- Capacidade vital forçada, VEF- Volume expiratório final (absoluto e percentual), VF₁- Volume expiratório no primeiro minuto, DCO – Difusão de monóxido de carbono. ** Teste de caminhada de seis minutos

Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR)

Na análise da TCAR a concordância inter-observadores medida pelo índice de Kappa foi de 0,82. A distribuição percentual das lesões, presentes nos lobos pulmonares é mostrada na Tabela 3. Nota-se um maior comprometimento dos lobos inferiores com predomínio de lesões de vidro fosco associadas à bronquiectasias (90,0%), seguidas por vidro fosco puro (65,4%).

Verificou-se que dentre os padrões de pneumonia intersticial crônica predominou o de PINE (19 casos- 82,7%), seguido pelo de PIU (três casos – 13,0%) e PO (um caso – 4,3%).

Tabela 3. Distribuição percentual das alterações tomográficas nos lobos pulmonares

	Alterações parenquimatosas (%)				Consolidação
	Vidro fosco	Faveolamento	Vidro fosco e faveolamento	Vidro fosco e bronquiectasia	
LSD	11,6	7,7	-	14,2	3,9
LM	6,4	8,9	-	19,3	2,6
LID	35,9	32	7,8	50,1	6,5
LSE	17,9	16,6	-	29,5	5,2
LIE	29,5	25,6	7,8	39,9	5,2

LSD- lobo superior direito, LM- lobo médio, LID- lobo inferior direito, LSE- lobo superior esquerdo, LIE- lobo inferior direito.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT)

Na análise do PET/CT, o *SUVmax* basal teve valor médio de $0,51 \pm 0,083$. Os valores relacionados às principais características dos lobos pulmonares estudados estão na Tabela 4.

Tabela 4. Principais características dos lobos pulmonares avaliados no PET/CT

Variáveis	Mediana
<i>SUVmean</i>	0,81 (0,44 - 1,69)
<i>SUVmax</i>	2,70 (1,50 - 5,30)
Densidade (UH) *	-656,38 (-779,85 - -446,09)
Volume lobar(cm ³)	316,04 (232,60 - 519,06)

*Coeficiente de atenuação de raios x do parênquima pulmonar em unidades Hounsfield (UH)

Dentre 414 segmentos pulmonares estudados 140(33,8%) apresentavam atividade metabólica significativa para a obtenção de medidas de *SUVmax*.

A diferença média entre os valores de *SUVmax* e *mean* calculado pelo método de Bland-Altman foi de 0,46 (Figura 3).

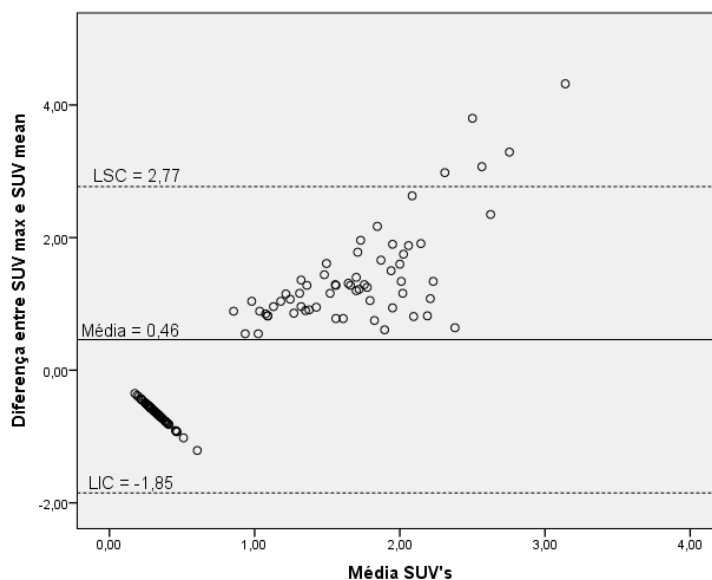


Figura 3- Avaliação da concordância entre os valores de *SUVmax* e *SUVmean* pelo Bland- Altman

Observamos ainda que a variação de *SUV max* e *mean* em relação ao *SUVmax* basal foi respectivamente de 2,33 ($\pm 0,89$) e 0,34 ($\pm 0,23$).

Para a comparação das medianas do *SUVmax* e do *SUVmean* do padrão de vidro fosco com os demais padrões tomográficos, as alterações analisadas em cada lobo pulmonar foram divididas em: vidro fosco puro- **VF**, faveolamento - **FAV**, vidro fosco associado à bronquiectasias e ao faveolamento - **VFF**, e ausente (Tabela 5e Figura 4). Embora os maiores

valores de SUV fossem observados na presença de faveolamento, em relação ao vidro fosco não houve diferença estatisticamente significativa. As medianas do *SUVmax* e *mean* dos pacientes com padrão vidro fosco e faveolamento foram significativamente maiores comparadas com aquelas observadas na ausência de alteração tomográfica. Em 13(11,3%) lobos pulmonares onde não foram observadas alterações radiológicas, 92,3% não apresentaram atividade metabólica significativa para mensuração de *SUVmax*, sendo identificado como zero para esta variável e a mediana do *SUVmean* (0,63) foi bastante próxima do *SUVmax* basal (0,51).

Não houve correlação significativa entre os valores de *SUV* com as variáveis da função pulmonar, tempo de doença (correlação de Spearman) e nem associação com fenômeno de Raynaud, artrite ou uso de prednisona (U- Mann Whitney).

Tabela 5. Comparação de medianas do *SUVmax* e *mean* entre vidro fosco e demais alterações tomográficas dos lobos pulmonares

PADRÕES TOMOGRÁFICOS						
SUV	FAV n=16	VF n=28	Valor p	VFF n=53	VF n=28	Valor p
<i>SUVmax</i>	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
<i>SUVmean</i>	0,92 [0,57 -2,06]	0,79 [0,44-1,48]	0, 179	0,77 [0,35-1,67]	0,79 [0,44-1,48]	0, 980
SUV	Ausente n=13	VF n=28	Valor p	Ausente n=13	FAV n=16	Valor p
<i>SUVmax</i>	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
<i>SUVmean</i>	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

*FAV- faveolamento, VF – vidro fosco, VFF – vidro fosco associado à fibrose, Ausente – regiões do parênquima pulmonar sem alterações tomográficas, p- nível de significância. ** Valores de *SUVmax* iguais a zero se relacionam a regiões onde não se verificou atividade metabólica qualitativamente destacada para mensuração. Teste de U-Mann Whitney

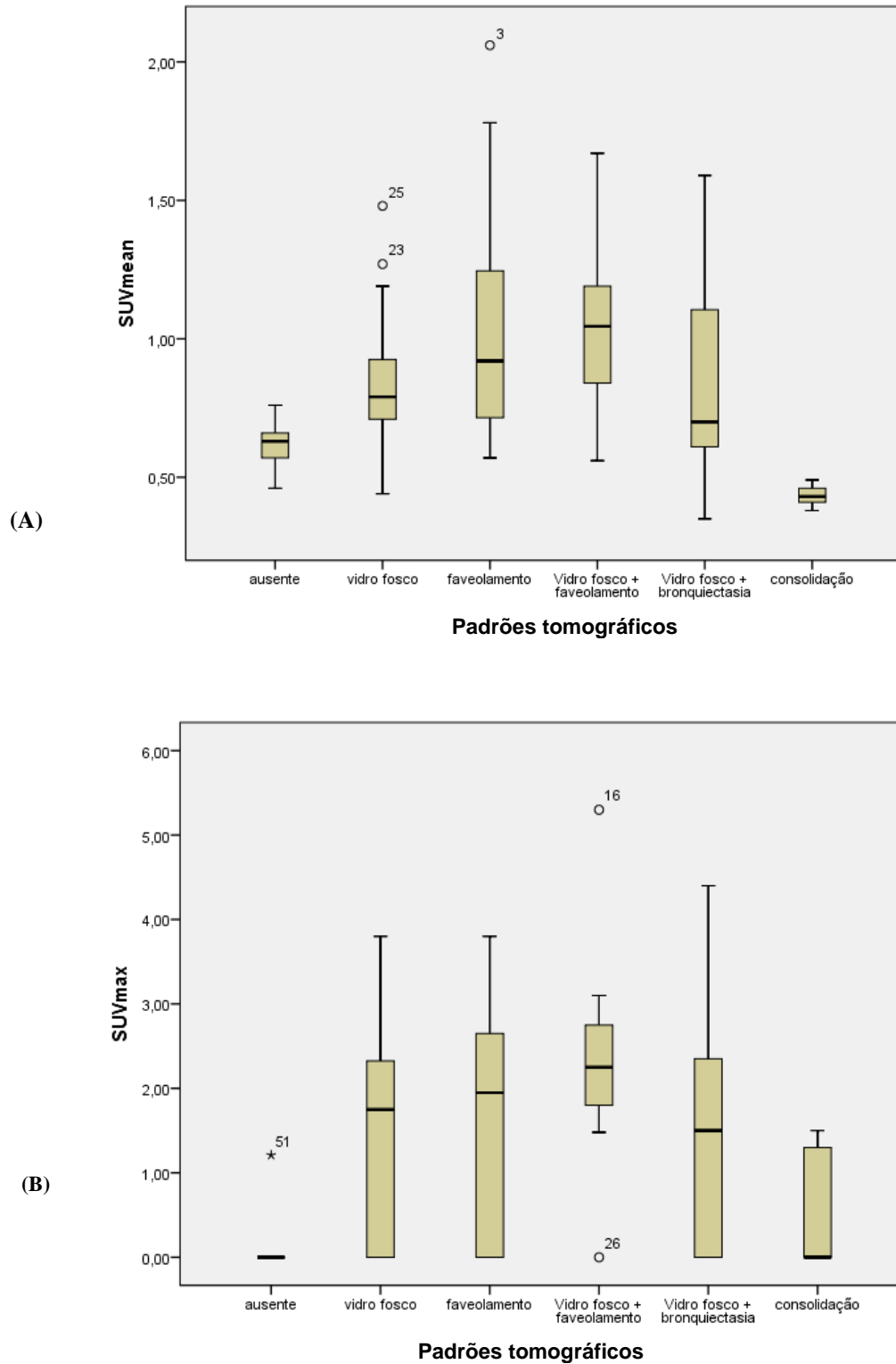


Figura 4. Distribuição das medianas do SUVmean (A) e SUVmax (B) de acordo com os padrões tomográficos na TCAR.

Mediadores de inflamação

As medianas das concentrações séricas de sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10 foram significativamente maiores nos pacientes com ES quando comparadas com as do grupo controle (Tabela 6). Os valores encontrados nos pacientes com ES e controles, em pg/ml, estão também demonstrados na Figura 5.

Tabela 6. Análise comparativa dos níveis séricos dos mediadores da inflamação nos casos e nos controles

Mediadores (pg/ml)	Pacientes com ES (n=23)	Grupo controle (n=22)	P valor
sTNFR1	3239,10 (2180,51-6997,95)	2360,10(0,0- 3332,32)	0,001*
sTNFR2	1368,10 (681,41-5665,49)	1092,73 (199,55-2940,33)	0,013*
CXCL8	25,81 (5,22- 186,70)	40,56 (3,37- 4672,45)	0,242
MIF	479,53(114,75-5444,45)	1728,26 (47,49-4642,83)	0,153
CCL2	777,65 (221,64-2739,21)	309,42(44,42-939,95)	<0,001*
CXCL10	488,28 (124,56-4675,06)	152,99 (47,49-6082,52)	0,001*
CXCL9	499,69 (37,05-19002,06)	311,45 (0,0-39347,81)	0,216

*Teste de U- Mann- Whitney

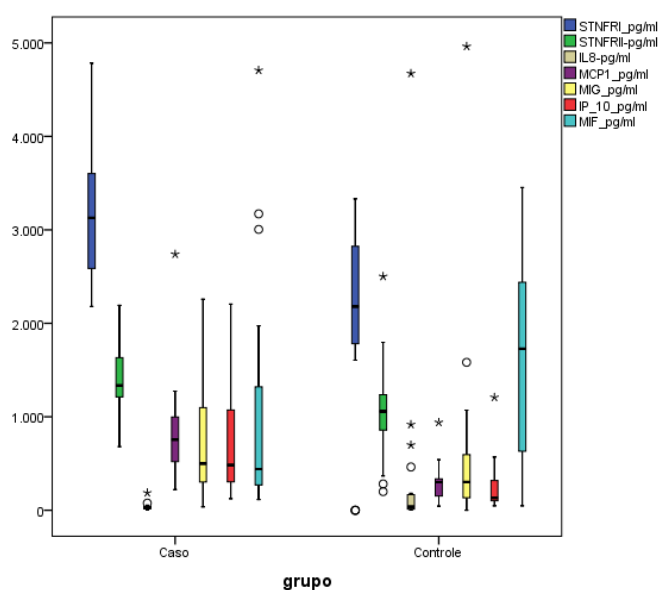


Figura 5. Medidas em pg/ml dos mediadores inflamatórios dos casos e controles

Na comparação de medianas dos mediadores inflamatórios em relação às alterações tomográficas através do método de Kruskal-Wallis foi observada diferença estatisticamente significativa para os marcadores sTNFR2 ($p=0,017$), CCL2 ($p=0,001$), CXCL10 ($p=0,049$), CXCL9 ($p=0,011$) e MIF($p=0,023$) conforme a Tabela 7.

A análise bivariada pelo método de Spearman não mostrou correlação significativa entre os marcadores inflamatórios e os valores de SUV.

Tabela 7. Comparação de medianas dos mediadores inflamatórios e alterações tomográficas nos 115 lobos pulmonares analisados

MEDIADORES (pg/ml)	ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS						P-Valor ($<0,05$)
	Ausente (n=13)	VF (n=28)	FAV (n=16)	VF+FAV (n=10)	VF+B (n=43)	Consolidação* (n=5)	
sTNFR1	3314 (2342-3985)	3344 (2281-4784)	2983 (2180-3540)	2445 (2281-3601)	3016 (2180-6997)	3474,62	0,11
sTNFR2	1221 (681-1674)	1336 (681-2103)	1368 (1167-1674)	1250 (1167-1512)	1448 (1121-5665)	1627,55	0,017
CCL2	953 (332-1088)	937 (221-1275)	589 (221-908)	777 (221-1275)	1448 (1121-5665)	2739,22	0,001
CXCL10	488 (224-2205)	483 (224-2205)	677 (124-1071)	429 (347-2010)	403 (124-4675)	2157,56	0,049
IL8	30 (13-186)	26 (13- 186)	23 (5-54)	21 (16-41)	30 (5-76)	25,82	0,470
CXCL9	875 (37-2257)	355 (37-2257)	360 (174-875)	776 (204-1807)	569 (51-19002)	1522,02	0,011
MIF	3004 (114-4707)	362 (114-4707)	371 (151-3004)	296 (151-616)	750 (151-5444)	1320,49	0,023

Dados expressos em mediana, valores mínimo e máximo; *Os valores para a variável consolidação foram constantes não apresentando variabilidade para a realização de análises subsequentes. VF- vidro fosco, FAV- faveolamento, B- bronquiectasias.
**Teste Kruskal-Wallis

Nas comparações múltiplas para esses mediadores inflamatórios, aplicou-se o teste Mann Whitney com correção de Bonferroni para o nível de significância. O nível de significância passou a ser 0,01 e a associação significativa encontrada foi entre VF x FAV para CCL2 ($p=0,007$) (Tabela 8). Nesta comparação a mediana deste marcador foi maior na presença de vidro fosco, conforme demonstrado na Figura 6.

Tabela 8. Níveis de significância das comparações de medianas dos mediadores inflamatórios com o padrão “vidro fosco” e demais alterações tomográficas

Alterações radiológicas	Mediadores Inflamatórios – p valor $<0,01$ *				
	sTNF –R2	CCL2	CXCL10	CXCL9	MIF
VF x ausente	0,059	0,652	0,464	0,143	0,067
VF x FAV	0,797	0,007	0,854	0,951	0,874
VF x VF+FAV	0,237	0,987	0,606	0,102	0,538
VF x VF+bronquiectasias	0,30	0,046	0,532	0,043	0,241

VF – vidro fosco, FAV- faveolamento; *Teste deU -Mann Whitney com correção de Bonferroni.

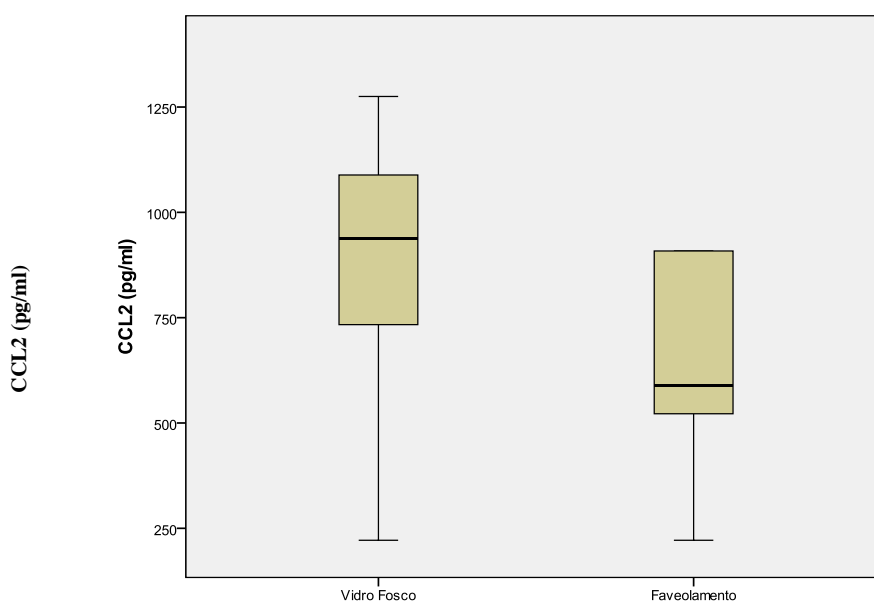


Figura 6. Gráfico Boxplot demonstrado diferenças entre as medianas de CCL2 nos padrões vidro fosco e faveolamento

Não houve associação estatisticamente significativa dos mediadores de inflamação com as variáveis categóricas relacionadas à apresentação clínica da ES, Raynaud, uso de prednisona e Ac-Scl70.

A variável *tempo de doença em anos* apresentou correlação moderadamente negativa estatisticamente significativa com os mediadores inflamatórios, avaliado pelo método de Spearman ($p\text{-valor} < 0,05$), mostrado na Tabela 9.

Tabela 9 - Correlação do tempo de doença com os níveis séricos dos mediadores de inflamação

Mediadores inflamatórios	Tempo de doença (anos)	
	p-valor	r
CXCL8	0,021	- 0,477
CXCL9	0,013	- 0,507
MIF	0,001	- 0,663

*Coeficiente de correlação de Spearman

Discussão:

É crescente na literatura o número de estudos utilizando o PET/CT para avaliação da doença pulmonar intersticial difusa (44, 56-58). Entretanto, não encontramos estudos que avaliassem atividade metabólica pulmonar, segundo o PET/CT, em pacientes com ES e a correlacionasse com a apresentação tomográfica das alterações intersticiais do parênquima pulmonar na TCAR.

No presente estudo verificou-se a predominância do padrão tomográfico de PINE e, embora os pacientes estudados não apresentassem quadro clínico de exacerbação da doença pulmonar, foram observadas alterações tomográficas variadas, incluindo aquelas comuns na fase inicial e na fase crônica da doença no interstício pulmonar.

Apesar de terem sido observados maiores valores de SUV no padrão de faveolamento, que é histopatologicamente associado a regiões de doença fibrótica estabelecida e irreversível, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos de alterações tomográficas estudadas. Este resultado sugere a existência de atividade metabólica com intensidade semelhante durante toda a evolução da doença, desde as fases iniciais do processo, onde predominam achados tomográficos de vidro fosco, até as fases mais avançadas, onde se observa o desenvolvimento de fibrose estabelecida correspondente ao padrão tomográfico de faveolamento, provavelmente decorrente de atividade fibroblástica, conforme foi relatado por Groves et al. (44). Este fato sugere que haja espaço para um manejo farmacológico durante toda a evolução da doença pulmonar – e não apenas na fase de apresentação com vidro fosco – que teria o objetivo de, pelo menos, retardar o desenvolvimento de quadro funcional incapacitante e fatal.

A predominante ausência de captação significativa do radiofármaco nas regiões onde não foram observadas alterações tomográficas intersticiais sugere também boa associação entre a apresentação tomográfica e o comportamento metabólico da doença no nível celular.

A análise pelo PET/CT da atividade inflamatória aguda do parênquima pulmonar foi realizada por Chen et al. que investigaram a resposta neutrofílica através da indução de um processo inflamatório local, em humanos saudáveis, pela instilação de uma endotoxina diretamente em um segmento pulmonar, mostrando ser este exame bastante sensível para avaliação (59). Em doenças pulmonares intersticiais fibrosantes o papel do PET foi demonstrado por Groves et al. que estudaram a atividade metabólica do parênquima pulmonar em 36 pacientes com fibrose incluindo tanto a forma idiopática com padrão típico pela TCAR (18 pacientes) quanto relacionada a outras doença pulmonares difusas, observando um *SUVmax* médio de 2,8, semelhante ao nosso estudo, com predomínio naquele,entretanto,de atividade em áreas de faveolamento (44).

A melhor metodologia para quantificar a atividade metabólica para doenças inflamatórias difusas no pulmão ainda não está bem definida(60). A quantificação da atividade metabólica através do *SUV* é a técnica mais largamente utilizada na análise do PET para as mais variadas situações clínicas e sua medida está relacionada à intensidade da atividade metabólica no tecido avaliado. Como a captação basal de glicose pelo pulmão, quando comparado com outros órgãos, é bastante reduzida e parte desta atividade parece estar relacionada à atividade presente no sangue, existe naturalmente uma dificuldade na identificação visual de pequenas variações na captação do radiofármaco(59-61). Por este motivo, no nosso estudo, além da medida qualitativa do *SUVmax* nas áreas de interesse, julgamos apropriado adicionar o valor de captação do radiofármaco de todo o pulmão através da determinação do *SUVmean* pela segmentação volumétrica pulmonar. Este procedimento resulta em mínima interferência do observador na identificação da região de interesse, em relação à metodologia de obtenção do *SUVmax*(57). Os valores de *SUVmax* são naturalmente incluídos nesta análise volumétrica resultando em valores médios bem menores em relação ao primeiro. Os mediadores de inflamação que apresentaram níveis elevados em relação aos controles -sTNFR1, sTNFR2, CCL2 e CXCL10 - estão diretamente relacionados à etiopatogênese da doença, concordantes com achados de Hasegawa et al.(29). Na correlação com os padrões tomográficos observaram-se níveis significativamente maiores da CCL2 nos casos em que estava presente o vidro fosco puro ($p = 0,007$). Essa quimiocina estimula a inflamação e a produção de colágeno através da ativação de fibroblastos, sugerindo uma importante participação na atividade da doença (29-30). É também responsável pela inibição da produção de prostaglandinas E2 pelas células epiteliais alveolares o que resulta na maior proliferação de fibroblastos. Seus níveis, portanto, estão também aumentados no lavado bronco-alveolar (62). Embora a análise de níveis das quimiocinas seja mais valiosa em estudos longitudinais(29), no presente estudo verificou-se moderada correlação negativa entre os níveis de CXCL8,

CXCL9 e MIF e o tempo de doença. Os autores questionam se estes mediadores envolvidos na resposta inflamatória de pacientes com doença auto-imune estariam reduzidos nos pacientes com doença avançada pulmonar onde se observa o desenvolvimento de fibrose, como no caso da maioria dos indivíduos deste estudo. Estudos prospectivos são necessários para avaliar a variação dos níveis destas quimiocinas com o tempo de doença.

As correlações entre o padrão tomográfico, atividade metabólica e mediadores de inflamação com as variáveis clínicas e funcionais não puderam ser demonstradas neste estudo devido ao pequeno número de pacientes desta amostra.

As principais limitações do nosso estudo foram o número reduzido de pacientes, o uso de imunomoduladores por alguns deles que pode interferir na análise das quimiocinas, mas, sua supressão é inviável pelos riscos de saúde envolvidos e a impossibilidade de realizar biópsia a céu aberto. Entretanto, algumas características importantes devem ser assinaladas como a homogeneidade da amostra, a realização dos exames de imagem, laboratoriais e provas funcionais em um mesmo momento com qualidade adequada e a ausência na literatura de estudos que correlacionem a atividade metabólica pelo PET/CT, os padrões tomográficos da doença intersticial pela TCAR e os marcadores inflamatórios relacionados com a doença pulmonar (quimiocinas) na ES, que nos permitiram concluir que a despeito da presença de padrões tomográficos variados, correspondentes a diferentes estágios evolutivos da doença no pulmão, a atividade metabólica celular se faz presente em todos eles, segundo a avaliação pelo PET/CT. Adicionalmente, o encontro de níveis séricos significativamente elevados do mediador de inflamação CCL2, na presença de vidro fosco puro na TCAR, sugere que a atividade fibroblástica pode ser mais destacada nestas regiões, a despeito do padrão tomográfico observado, o que pode orientar o desenvolvimento de terapias específicas direcionadas para este alvo celular.

Referências:

1. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):198-202.
2. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(3):40-4.
3. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 ;24(2):165-70.
4. Klein-Weigel P, Opitz C, Riemekasten G. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 1 - disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *Vasa.* 2011;40(1):6-19.
5. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis and Rheum.* 2008;37(4):223-35.
6. Gohari Moghadam K, Gharibdoost F, Parastandechehr G, Salehian P. Assessments of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Iran Med.* 2011;14(1):22-6.
7. Sampaio-Barros PD, Andrade LEC. GEPRO: do sonho à realidade. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:11-2.
8. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med.* 2014;43(10):267-78.
9. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(6):520-6.
10. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):151-6.
11. Medsger TA, Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):255-73.
12. Mouthon L. Systemic sclerosis: views and thoughts for the future. *Presse Med.* 2014 ;43(10):265-6.
13. 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):2737-47.

14. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association D, Therapeutic Criteria C. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
15. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *Radiographics.* 2002;22(1):151-65.
16. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39(10):1971-8.
17. Matucci-Cerinic M, D Angelo S, Denton C, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3):19-23.
18. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):248-55.
19. Kairalla RA. Doença intersticial pulmonar na esclerodermia. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):1-3.
20. Franquet T. High Resolution Computed Tomography of the Lungs. In: Wells AU, Denton CP, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*: Elsevier; 2004. p. 23-44.
21. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248-54.
22. Schoenfeld SR, Castelino FV. Interstitial Lung Disease in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;41(2):237-48.
23. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):6-19.
24. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillemin L, Rubin LJ, Wells AU, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):169-73.
25. Atamas SP, White B. Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(6):537-50.
26. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomark Med.* 2010;4(1):133-47.
27. Lota HK, Renzoni EA. Circulating Biomarkers of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:10.
28. Bonella F, Costabel U, editors. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*; 2014;35:181-200.

29. 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):231-7.
30. Bandinelli F, Del Rosso A, Gabrielli A, Giacomelli R, Bartoli F, Guiducci S, 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):44-9.
31. Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): its essential role in the immune system and cell growth. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20(9):751-62.
32. Selvi E, Tripodi SA, Catenaccio M, Lorenzini S, Chindamo D, Manganelli S, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):460-4.
33. Strieter RM, Gomperts BN, Keane MP. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2007;117(3):549-56.
34. Rabquer BJ, Tsou PS, Hou Y, Thirunavukkarasu E, Haines GK, 3rd, Impens AJ, et al. Dysregulated expression of MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 and CXCL16 and their receptors in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R18.
35. Salim PH, Xavier RM. Influence of genetic polymorphisms (IL-10/CXCL8/CXCR2/NFkappaB) on the susceptibility of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(4):301-10.
36. 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.
37. Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *J Bras Pneumol*. 2010;36:99-123.
38. Morgan TL. *Quality Assurance for PET and PET/CT Systems*. LWW; 2012.
39. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(1):121-34.
40. Mawlawi O, Townsend DW. Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(1):15-29.
41. Xu B, Guan Z, Liu C, Wang R, Yin D, Zhang J, et al. Can multimodality imaging using 18F-FDG/18F-FLT PET/CT benefit the diagnosis and management of patients with pulmonary lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(2):285-92.
42. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.

43. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
44. 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):538-45.
45. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
46. Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):1-238.
47. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581-6.
48. King TE, Jr. Nonspecific interstitial pneumonia and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1578-9.
49. Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(4):239-45.
50. 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):389-97.
51. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989;171(1):111-6.
52. 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):738-42.
53. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2008;47(5):59-61.
54. 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):405-13.
55. Martin TR. Neutrophils and lung injury: getting it right. *J Clin Invest*. 2002;110(11):1603-5.
56. 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):533-9.

57. Win T, Lambrou T, Hutton B, Kayani I, Screatton N, Porter J, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2012;39(3):521-8.
58. Meissner HH, Soo Hoo GW, Khonsary SA, Mandelkern M, Brown CV, Santiago SM. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evaluation with Positron Emission Tomography. *Respiration*. 2006;73(2):197-202.
59. 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):1602-9.
60. Schroeder T, Vidal 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):418-23.
61. 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):1583-90.
62. Atamas SP, White B. The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(6):772-7.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este foi o primeiro trabalho de uma linha de pesquisa promissora envolvendo a ES, doença relativamente pouco estudada no Brasil, envolvendo esforços interdisciplinares dos departamentos de Clínica Médica (Pneumologia), Aparelho Locomotor - ALO (Reumatologia), Anatomia e Imagem - IMA (Radiologia e Medicina Nuclear), Imunologia (Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica).

Esta parceria nos permitiu verificar o papel do PET-CT no estudo das manifestações intersticiais da doença pulmonar na ES demonstrando a importante correlação das alterações tomográficas como comportamento imunológico e metabólico.

É surpreendente observar áreas de atividade metabólica em regiões consideradas de estágio final, assim como o achado de elevados níveis de um potencial marcador de fibrose (CCL2) em regiões onde há predomínio de vidro fosco puro, ainda considerado como doença ativa do ponto de vista da prática clínica e ainda a inexistência de variação significativa de atividade metabólica entre os vários padrões tomográficos avaliados.

Outra observação interessante foi que apesar da grande extensão de comprometimento parenquimatoso nos nossos pacientes (apenas 13 - 11,3% - lobos pulmonares estudados não apresentavam alteração tomográfica), somente 140 (33%) segmentos pulmonares tinham atividade destacada para medida de *SUVmax*, demonstrando assim a discrepância entre os achados de imagem e o comportamento metabólico da doença.

Assim, apesar das dificuldades relacionadas à determinação exata da atividade metabólica no parênquima pulmonar, o PET/CT pode tornar-se uma importante ferramenta para avaliar o

comportamento metabólico celular do pulmão na ES diante dos achados descritos, nosso estudo nos permitiu as seguintes perspectivas:

- O PET/CT se apresenta, portanto, como uma metodologia inovadora e que pode oferecer informações importantes para o estudo do parênquima pulmonar na ES.
- Esta constatação pode estimular o desenvolvimento de radiofármacos específicos que funcionariam como marcadores de fibroblastos, o que permitiria análises mais direcionadas.
- Outra perspectiva importante para o PET/CT na doença intersticial da ES é a possibilidade de monitoramento da resposta terapêutica e do desenvolvimento de drogas alvo-específicas.
- O achado de áreas de alteração radiológica sem atividade metabólica destacada pode ainda sugerir a utilidade do PET/CT, na doença intersticial difusa, para a definição de áreas a serem biopsiadas aumentando o rendimento deste procedimento.

9. APÊNDICES

9.1. Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do projeto pesquisa intitulado “ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS (PET/CT) E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA” e este documento contém explicações sobre este estudo. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Você foi selecionado para esta pesquisa por ter esclerose sistêmica já em acompanhamento ambulatorial. A esclerose sistêmica é uma doença inflamatória crônica que compromete principalmente o pulmão podendo, como consequência da inflamação, prejudicar o cumprimento da rotina diária da vida da pessoa doente devido à dificuldade para respirar.

Este projeto tem por objetivo identificar a presença de inflamação no pulmão, em paciente com a esclerose sistêmica através da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET). Quando a doença já ocorre há muito tempo, podem ocorrer alterações crônicas no pulmão que dificultam a identificação da presença de lesões novas que, portanto, podem não ser adequadamente demonstradas pela tomografia computadorizada (TC) que você já realiza de rotina, dificultando algumas vezes a tomada de decisão no seu tratamento. Este novo método (PET) pode ser importante na demonstração de alterações novas no pulmão, mesmo em casos onde já existam lesões crônicas, mas são necessárias pesquisas, como esta que

estamos fazendo, para que possamos conhecer de forma mais precisa como ele pode ajudar e a sua participação neste projeto poderá contribuir na obtenção deste entendimento. Para isto será necessária a coleta de dados que serão analisadas conjuntamente para que possamos obter informações importantes que poderão ajudar na conduta dos casos de esclerose sistêmica. Estes dados são:

Dados clínicos e da ecocardiografia: São as informações habituais coletadas pelo seu médico na sua consulta de rotina e também aquelas já coletadas anteriormente e registradas no seu prontuário. Se você já realizou o exame do coração (ecocardiografia) durante seu tratamento, vamos colher as informações do exame já realizado.

Dados laboratoriais: São exames de sangue que envolve a coleta de sangue venoso, como você já realiza habitualmente. Para medirmos os marcadores da inflamação será necessária a coleta adicional de 5,0 ml de sangue. Neste material serão analisados, no laboratório, os marcadores inflamatórios para a esclerose sistêmica.

Tomografia Computadorizada: É um exame de imagem que mostra a anatomia do pulmão e que você já realiza anualmente de rotina. Como este exame é feito utilizando radiação, propomos a você realizar no nosso projeto o seu exame de rotina para evitarmos exposições desnecessárias à radiação. Serão ainda analisados exames de tomografia computadorizada realizados previamente e arquivados no seu prontuário.

Resultados dos testes de função pulmonar: Os testes de função pulmonar são exames que medem sua capacidade pulmonar. Como a esclerose sistêmica é uma doença que compromete o pulmão estes exames são realizados durante o seu acompanhamento e serão coletadas dentro da rotina prevista para o seu caso, assim como aqueles antigos, documentados no seu prontuário médico.

Capilaroscopia periungueal: É um método não invasivo importante na avaliação da microcirculação, sobretudo de casos de esclerose sistêmica. Não há nenhum tipo de

desconforto na realização do exame que consiste na observação da microcirculação dos dedos das mãos através do microscópio, utilizando uma pequena gota de óleo sobre as unhas para melhorar a visibilidade das estruturas microvasculares. Você deve, antes da realização do exame, não retirar ou manusear as cutículas por três semanas, não utilizar esmaltes 03 dias antes do exame e não fumar nas três horas que antecedem o exame.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET): O exame de ^{18}F -FDG PET/CT envolve a administração venosa de uma substância conhecida como “contraste radioativo” (^{18}F -FDG) que irá melhorar a visualização da inflamação nos pulmões. Esta substância não causa efeitos indesejáveis após a sua administração. As injeções realizadas na veia podem resultar em dor no local da injeção ou manchas roxas que irão desaparecer em alguns dias, como qualquer procedimento que envolve punção das veias. Caso aceite em participar do estudo, este exame será feito no Centro de Imagem Molecular da FM-UFMG. No dia do exame, o(a) Sr(a) deverá estar em jejum (ficar sem se alimentar) por 4 a 6 horas antes do início dos exames. Antes de receber o ^{18}F -FDG, o(a) Sr (a) fará um exame de sangue para verificar o açúcar (glicose) no seu sangue. Se o açúcar estiver maior que 190mg/dL, o (a) Sr (a) não poderá realizar o exame. Uma hora depois da injeção, o(a) Sr(a) será encaminhado à sala do equipamento de PET-CT onde as imagens dos pulmões serão feitas. Este exame demora normalmente 30 minutos cada um.

A sua participação é voluntária e você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis. Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Seus dados obtidos serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas, sendo garantida desta forma a confidencialidade sobre as informações

que serão destinadas apenas para a pesquisa.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em Congressos médicos ou publicados em revistas científicas. Entretanto, estas publicações incluirão apenas os resultados sem, contudo, revelar seu nome ou qualquer outra informação que o identifique ou que esteja relacionada com sua privacidade.

Termo de consentimento:

Eu, _____, fui suficientemente informado e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o projeto “ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS PET/CT) E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é voluntária e isenta de despesas e que isto não afetará a continuidade do meu tratamento na instituição a que estou vinculado e com garantia de atendimento pelos pesquisadores no caso de ocorrerem reações adversas relacionadas aos procedimentos previstos nesta pesquisa.

Concordo em participar deste estudo, ciente de que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

_____ Data:

Assinatura do paciente

_____ Data:

Testemunha

COEP- Comitê de ética em pesquisa

Av. Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II - 2 ° andar - Sala 2005

Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG - Brasil

Fone: 31270-901, coep@prpq.ufmg.br

telefax 31 3409-4

Telefone e contato dos pesquisadores: Ambulatório Bias Fortes – Hospital das Clínicas da UFMG, Serviço de Reumatologia 2° andar – Fone: 34099532

9.2. Apêndice B – Coleta de Dados

Nome (iniciais)

Telefones de contato

Endereço

Registro no SAME

Idade na época de admissão no estudo.

Sexo – 1-feminino, 2-masculino.

Cor – 1-branca, 2-não branca (informado pelo paciente)

Profissão

Data de início dos sintomas (em anos)

Data do diagnóstico (em anos)

Sintomas da apresentação (9-fenômeno de Raynaud, 10- úlcera digital, 11-dispneia, 12-dor articular, 13-acometimento cutâneo) 1-sim, 2- não.

Crítérios diagnósticos (15- Maior: escleroderma proximal das metacarpofalangeanas, 16- Menor: Esclerodactilia, 17- Menor: Fibrose pulmonar, 18- Microcicatriz ou perda de substância em polpa digital) 1- sim, 2-não.

Sintomas no curso da doença (20-Artralgia ou artrite, 21-Lesões em polpas digitais, 22-acometimento do TGI, 23- Acometimento respiratório, 24- Fenômeno de Raynaud, 25-Telangiectasia, 26- calcinose, 27- Ulcerações, 28- microcicatriz em polpa digital) 1- sim, 2-não.

Sintomas na coleta (30-artralgia, 31-artrite, 32- acometimento do TGI (33- disfagia, 34-pirose, 35- diarreia), 36- Acometimento vascular (37- fenômeno de Raynaud, 38-ulceração, 39-microcicatriz, 40- telangiectasia), 41- Acometimento cutâneo (42- Score cutâneo*, 43-calcinose) 44- Acometimento respiratório (45- tosse, 46-dispneia – 47 ausente, 48 grandes, 49 médios, 50 pequenos, 51 repouso) 1- sim, 2-não.

Medicação em uso (53- Nifedipina retard dose____, 54- Omeprazol dose _____, 55-Captopril dose _____, 56- Ranitidina dose _____, 57- Cimetidina dose _____, 58- AAS E_____) 1- sim, 2-não.

Pulsoterapia - n° de ciclos

Exames laboratoriais data ____: Mediadores inflamatórios 1, Mediadores inflamatórios 2, 98 Mediadores inflamatórios 3, Marcadores inflamatórios 4, Mediadores inflamatórios 5.

Testes de função pulmonar data ____ CVF %, CVF absoluto, VEF1 previsto %, VEF1 ABSOLUTO, VEF1/CVF, FEF 25-75%, FEF 25-75%/ CVF, 109 DLco %, CPT, VR%, VR/CPT, Prova BD positiva, Prova BD negativa, Prova BD não realizada, diagnóstico padrão restritivo (leve, moderada, acentuada), diagnóstico padrão obstrutivo (leve, moderada, acentuada) diagnóstico padrão inespecífico **Teste de caminhada** data ____ distância percorrida em metros, duração do TC em minutos, variação da saturação periférica de O₂ em pontos, O TC foi interrompido antes de 6 minutos? 1- sim, 2-não, - Freq. Cardíaca máxima prevista %.

Ecocardiografia data ____ PSAP média (mmHg), Ecocardiografia VRT

Achados tomográficos: Alterações pleurais (128 Derrame pleural livre, 129 Derrame pleural loculado, 130 Placa pleural, 131 Placa pleural calcificada), 132 Alterações mediastinais (133 Linfonodos maiores que 10 mm, 134 Linfonodos menores que 10 mm, 135 Linfonodos calcificados, 136 Tronco arterial pulmonar: aumentado, normal), 137 Alterações parenquimatosas (138 Arvore em brotamento, 139 Atelectasia 140 Atenuação em mosaico 141 Bola fúngica 142 Bronquiectasia 143 Bronquiectasia de tração 144 Calcificações parenquimatosas 145 Colapso 146 Consolidação 147 Faveolamento 148 Vidro fosco 149 vidro fosco associado a bronquiectasias 150 vidro fosco associado a faveolamento 151 Enfisema 152 Escavações 153 Escavações maiores que 3,0 mm, 154 Espessamento septal interlobular, 155 Espessamento septal intralobular, 156 Halo invertido, 157 Linhas subpleurais, 158 Linhas subpleurais, 159 Nódulos centrolobulares, 160 Nódulos maiores que 10 mm, 161 Nódulos peribronco vasculares, 162 Nódulos perilinfáticos, 163 Nódulos randômicos, 164 Oligoemia, 165 Pavimentação em mosaico, 166 Relação arterio-brônquica maior que 1, 167 Sinal do halo).

10. ANEXOS

10.1. Anexo A - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 21215313.0.0000.5149

Interessado(a): Prof. Ricardo de Amorim Corrêa
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG


DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de outubro de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo da correlação entre Tomografia Computadorizada do Tórax (TCAR), Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT) e marcadores de inflamação da doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

10.2. Anexo B – Carta de aprovação da Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEPE)



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão


Belc Horizonte, 07 de novembro de 2013.

PROCESSO: Nº 127/13 "ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT) E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA "

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 16/10/2013, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE *relatório* parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,



PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Sr.
Prof. Ricardo de Amorim Corrêa
Depto. Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

CGC: 17.217.983/0004-72 - Av. Prof. Alfredo Balena, 110 - Pampar -
Bairro Santa Efigênia - CEP 30130-040 - Belo Horizonte - MG
Telefone: (31) 3409-9379 - 3409-9375 - FAX: (31) 3409-9389 - Depo@is.ufmg.br

10.3. Anexo C – Carta de aprovação da revista Radiologia Brasileira

2015/2016

ScholarOne Manuscripts

Radiologia Brasileira

Preview

From: radiologiabrasileira@cbr.org.br

To: andblima@yahoo.com.br

CC:

Subject: Radiologia Brasileira - Artigo RB-2015-0116.R1 aprovado

Body: 04-Dec-2015

Prezados Autores,

Referente ao artigo: Padrões tomográficos da doença pulmonar na esclerose sistêmica

Código de fluxo: RB-2015-0116.R1

Temos o prazer de informar que o manuscrito acima citado foi aprovado pelo Conselho Editorial e será incluído na programação para publicação na Revista Radiologia Brasileira. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Além disso, é necessário o envio de dois documentos, que seguem anexos, antes da publicação do artigo: a Divulgação de Potencial Conflito de Interesses pelo Autor (assinado apenas pelo autor correspondente) e o Termo Copyright (assinado por todos os autores).

Obrigado por submeter seu trabalho e aguardamos novas contribuições.

Atenciosamente,

Dr. Edson Marchiori
Editor-chefe, Radiologia Brasileira

Data Enviada: 04-Dec-2015

File 1: [Divulgacao-de-Potencial-Conflito-de-Interesses-pelo-Autor.pdf](#)

File 2: [Termo-Copyright-Portuguesa-.pdf](#)

 Close Window

10.4. Anexo D – Protocolo de pesquisa

1. Título do Projeto:

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS (PET/CT) E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA.

1.2. Pesquisador Responsável*

ORIENTADOR

Nome: Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa

Identidade: MG.1.123.093

CPF: 299490926-04

Endereço: Rua Abadessa Gertrudes Prado 77 / 802 - Vila Paris - Belo Horizonte/MG
CEP: 30.380-790

Correspondência: o mesmo

Telefone: 31-32933910

Fax:

Correio eletrônico: racorrea9@gmail.com

Co-ORIENTADORA

Nome: Prof. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Identidade: M3063963

CPF: 788099596-04

Endereço: Av. Pasteur-135/1403. Funcionários. 30150-290

Correspondência:

Telefone: 3409-9532

Fax:

Correio eletrônico: gildap@terra.com.br

ALUNA

Nome: Andréa de Lima Bastos

Identidade: M3822050

CPF: 80915868687

Endereço: Rua Abreu Guimarães nº150 A - 34505250

Correspondência:

Telefone: 31-96140685

Fax:

Correio eletrônico: andblima@yahoo.com.br

COLABORADOR:

Nome: Prof. Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer

Identidade: M- 3.929.252

CPF: 107.965.918-81

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - sala 143.

Correspondência: mesmo acima

Telefone: 3409-8092

Correio
mamede.mm@gmail.com

eletrônico:

* Orientador (a) e Aluno (a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da coresponsabilidade é válido. Para alunos (as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

I.3. Instituição Responsável:

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

I.4. Projeto aprovado em

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado: Diligência/pendências:

Não aprovado:

|

Titulo do Projeto

ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX (TCAR), TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS (PET/CT) E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO DA DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR NA ESCLEROSE SISTÊMICA.

Sumário do projeto (não exceda o espaço abaixo)

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, caracterizada principalmente por alterações inflamatórias, fibróticas principalmente nos pulmões onde possui incidência variável, situando-se entre 70% e 90%, sendo este o maior fator responsável pela morbidade e mortalidade relacionadas à doença. O diagnóstico precoce da *atividade da doença pulmonar* na ES constitui etapa determinante no manejo destes doentes em função do impacto potencialmente positivo na evolução da doença. Entretanto, esta tarefa é muitas vezes de difícil realização no decurso clínico da doença, pois pode requerer métodos invasivos para seu estabelecimento como a biópsia pulmonar e o lavado bronco-alveolar, nem sempre disponíveis, aplicáveis ou conclusivos. Considerando-se a imunossupressão frequentemente empregada no tratamento desta condição, a existência de um método não invasivo que permita avaliar a atividade da doença em nível celular, no sítio anatômico onde o processo ocorre, pode ser de grande valor na monitoração de sua atividade. Neste sentido, a correlação das alterações observadas na tomografia computadorizada com as informações provenientes do PET pode tornar a associação destes métodos (PET/CT) uma poderosa ferramenta na determinação da presença de doença ativa e sua extensão no parênquima pulmonar com potencial impacto no manejo destes casos.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo): Esclerose sistêmica, tomografia computadorizada por Raios X, tomografia por emissão de pósitrons, biomarcadores farmacológicos, angioscopia microscópica, doenças pulmonares, fibrose pulmonar,

Data prevista para o início do projeto: Assim que aprovado pelo Coep/UFMG

Data prevista para o encerramento: Um ano após o início

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

Descrição da Pesquisa

- II.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar
- II.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)
- II.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)
- II.4. Plano de coleta e análise dos dados
- II.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios
- II.6. Plano de divulgação dos resultados
- II.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

II.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar:

Hipóteses a testar:

Hipótese Alternativa:

Existe correlação entre a presença de atividade inflamatória no parênquima pulmonar, observada no PET e as alterações radiológicas características desta atividade observadas à TCAR.

Hipótese Nula:

Não existe correlação entre a presença de atividade inflamatória no parênquima pulmonar, observada no PET, e as alterações radiológicas características desta atividade observadas na TCAR.

Objetivos:

Objetivo Primário:

Correlacionar as alterações no interstício pulmonar observadas na TCAR com os achados de atividade inflamatória pulmonar observados na avaliação pelo PET.

Objetivos Secundários:

Correlacionar os achados observados no PET e na TCAR com as características clínicas, funcionais pulmonares, laboratoriais, com a capilaroscopia periungueal e com marcadores de inflamação séricos dos pacientes selecionados para o estudo.

II.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

Antecedentes científicos e relevância:

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, caracterizada por alterações inflamatórias, fibróticas e atróficas, vasculopatia obstrutiva de pequenos vasos, produção de auto-anticorpos e depósito de colágeno na pele, no sistema musculoesquelético e em órgãos internos, sobretudo no coração, rins, pulmões e

no trato gastrointestinal. A doença possui dois subgrupos, a forma difusa e a forma limitada, com curso clínico e prognósticos diversos (1-2).

A incidência e prevalência da ES variam com a localização geográfica, sendo relativamente similar nos Estados Unidos, na Europa, na Austrália e Argentina, onde se observa uma prevalência aproximada de 150 a 300 casos por milhão de habitantes (3). A incidência varia entre 1 a 5 casos por 100.000 habitantes (4). A doença é ainda mais frequente em mulheres do que em homens, em média entre 3 a 8:1, e tem um pico de incidência entre 45 e 64 anos (5-6).

O comprometimento pulmonar tem incidência variável, situando-se entre 70% e 90%, sendo este o maior fator responsável pela morbidade e mortalidade relacionadas à doença (6). No pulmão observa-se inflamação e fibrose intersticial com depósito excessivo de matriz extracelular e obliteração vascular podendo ocasionar ainda hipertensão pulmonar (7).

A ES também é caracterizada por causar uma inflamação pulmonar crônica com participação de mediadores do processo inflamatório, que orquestram o acúmulo leucocitário nos tecidos e liberação de citocinas e quimiocinas, que atuam no desenvolvimento e na perpetuação de uma inflamação crônica pulmonar (IL-1beta, IL-8/CXCL8 e MCP-1/CCL2), angiogênese (IL-8/CXCL8) e fibrogênese (IL-1beta, MCP-1/CCL2 e TGF-beta) (8).

O diagnóstico precoce da *atividade da doença pulmonar* na ES constitui etapa determinante no manejo destes doentes em função do impacto potencialmente positivo na evolução da doença. Entretanto, esta tarefa é muitas vezes de difícil realização no decurso clínico da doença, pois pode requerer métodos invasivos para seu estabelecimento como a biópsia pulmonar e o lavado bronco-alveolar (LBA), nem sempre disponíveis, aplicáveis ou conclusivos.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), realizada pela administração endovenosa do ¹⁸F-FDG, é um método não invasivo com elevado potencial para demonstrar a presença de processo inflamatório pulmonar. A capacidade de diagnosticar e revelar a extensão de um processo de alveolite, durante o curso da doença, torna este método uma ferramenta útil no acompanhamento da terapêutica destes pacientes (9). É importante ainda ressaltar a contribuição deste método em correlação com a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax, método este que permite detalhamento anatômico do parênquima pulmonar no nível de sua unidade funcional e que tem mostrado maior sensibilidade em relação à radiografia do tórax, para detectar a doença mesmo em seus estágios iniciais (10).

Justificativa:

O envolvimento pulmonar secundário à ES compreende a doença pulmonar intersticial e a hipertensão arterial pulmonar. A incidência relatada destes acometimentos é variável podendo chegar a 80%, no primeiro caso, e a até 50% no segundo (11). Estas alterações são responsáveis pela redução da qualidade e da expectativa de vida destes pacientes, o que suporta a ideia de que o diagnóstico precoce seja perseguido para que a terapêutica seja iniciada o mais rapidamente possível.

Na doença intersticial, o curso clínico é variável e requer avaliação inicial e longitudinal adequadas. Os principais métodos para diagnóstico e seguimento desta forma de acometimento são os testes de função pulmonar (TFP), incluindo medida da difusão do monóxido de carbono (DLco), a TCAR, o lavado bronco alveolar (LBA) e a biópsia pulmonar, sendo este último considerado o padrão áureo (12).

Embora o LBA e, principalmente, o estudo histopatológico de fragmento obtido através de biópsia pulmonar a céu aberto, sejam úteis no diagnóstico, a sua utilização no seguimento destes pacientes é dificultada em razão do seu caráter invasivo (biópsia) ou de seu rendimento duvidoso, exceto no estabelecimento do diagnóstico diferencial com certas patologias. Os outros métodos não invasivos, como os TFP e a TCAR, podem auxiliar no diagnóstico e na avaliação da extensão e gravidade da doença, mas não fornecem informações suficientes sobre as alterações biológicas que ocorrem no seu curso,

dificultando muitas vezes a determinação de sítios ativos ou de áreas de fibrose pulmonar ainda abaixo da capacidade de resolução dos métodos empregados na avaliação. A limitação desses métodos dificulta a abordagem de doentes com ES complicada pela doença pulmonar intersticial e já submetidos a tratamento imunossupressor, que mantêm uma dispneia basal.

Considerando-se a imunossupressão frequentemente empregada no tratamento desta condição, a existência de um método não invasivo que permita avaliar a atividade da doença em nível celular, no sítio anatômico onde o processo ocorre, pode ser de grande valor na monitoração de sua atividade (13). Neste sentido, a correlação das alterações observadas na tomografia computadorizada com as informações provenientes do PET ¹⁸F-FDG pode tornar a associação destes métodos (PET/CT) uma poderosa ferramenta na determinação da presença de doença ativa e sua extensão no parênquima pulmonar com potencial impacto no manejo destes casos.

A sequência de eventos patogênicos desencadeada na ES resulta também em alterações da imunidade humoral e celular, com a ocorrência de infiltração celular inflamatória crônica, desarranjo de citocinas e do balanço de fatores de crescimento, assim como o desenvolvimento de vários auto-anticorpos. Portanto, a correlação entre as imagens tomográficas e da PET/CT com os níveis de marcadores da resposta inflamatória/fibrogênica, da lesão pulmonar e da angiogênese poderá corroborar os achados e determinar melhor o significado das variadas manifestações tomográficas que ocorrem nesta doença (20-21).

Referências Bibliográficas:

1. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU HospJt Dis.* 2008;66(3):198-202.
2. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009 June 1, 2009;48(suppl 3):iii40-iii4.
3. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165-70.
4. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):37-50.
5. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol.* 2005;26(11):587-95.
6. Klein-Weigel P, Opitz C, Riemekasten G. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 1 - disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *Vasa.* 2011;40(1):6-19.
7. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis and Rheum* 2008;37(4):223-35.
8. GohariMoghadam K, Gharibdoost F, Parastandechehr G, Salehian P. Assessments of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Arch Iran Med.* 2011;14 (1):22-6.

9. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *Radiographics*. 2002; 22 (suppl 1):S151-S65.
10. Atamas SP, White B. Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(6):537-50.
11. Basu S, Saboury B, Werner T, Alavi A. Clinical Utility of FDG–PET and PET/CT in Non-malignant Thoracic Disorders. *Mol Imaging Biol*. 2011;13(6):1051-60.
12. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2008 October 1, 2008;47(suppl 5):v59-v61.
13. Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Int Med Journal*. 2004;34(11):626-38.
14. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Int Emergency Med*. 2007;2(4):250-5.
15. Branley HM, du Bois RM, Wells AU, Jones HA. PET scanning of macrophages in patients with scleroderma fibrosingalveolitis. *Nucl Med Biol*. 2008;35(8):901-9.
17. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association D, Therapeutic Criteria C. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980; 23(5):581-90.
18. Win T, Lambrou T, Hutton B, Kayani I, Screatton N, Porter J, 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):521-8.
19. Inoue K, Okada K, Taki Y, Goto R, Kinomura S, Fukuda H. 18FDG uptake associated with CT density on PET/CT in lungs with and without chronic interstitial lung diseases. *Ann Nucl Med*. 2009;23(3):277-81.
20. Karantanis D, Subramaniam RM, Mullan BP, Peller PJ, Wiseman GA. Focal F-18 fluoro-deoxy-glucose accumulation in the lung parenchyma in the absence of CT abnormality in PET/CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(5):800-5.
21. Meissner HH, SooHoo GW, Khonsary SA, Mandelkern M, Brown CV, Santiago SM. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evaluation with Positron Emission Tomography. *Respiration*. 2006;73(2):197-202.
22. Groves AM, Win T, Screatton 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 Nuc Med*. 2009;50(4):538-45.
23. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomark Med*. 2010;4(1):133-47.
24. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):37-50
25. Galie, N., M. M. Hoeper, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34(6):1219-1263.

II.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

Pacientes e métodos:

PACIENTES:

Seleção de casos: Os casos serão selecionados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Definição: Serão considerados casos os pacientes adultos (maior de 18 anos) que preencherem os critérios de diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de ES de 1980 (17).

Estes critérios se dividem em:

Critério maior: esclerodermia proximal (às metacarpofalangeanas)

Critérios menores:

Esclerodactilia;

Ulcerações de polpas digitais ou reabsorção de falanges distais;

Fibrose nas bases pulmonares.

O diagnóstico da ES se faz na presença do critério maior ou, se este for ausente, de dois critérios menores. Estes critérios mostraram sensibilidade de 97% e especificidade de 98% (14).

Critérios de inclusão:

Pacientes em idade adulta (acima de 18 anos)

Diagnóstico de esclerose sistêmica e acometimento pulmonar intersticial em acompanhamento ambulatorial, definido pela presença de sinais físicos e/ou tomográficos de tórax e caracterizado pela presença de infiltrado acometendo o interstício pulmonar.

Critérios de exclusão: Serão excluídos os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

Sobreposição de outras doenças do tecido conjuntivo.

Tabagismo ativo ou pregresso acima de 10 anos/maço.

Diagnóstico concomitante de doença pulmonar ocupacional

Exposição conhecida a antígenos ambientais tóxicos

História de tratamento de câncer de qualquer natureza em qualquer época

Infecção atual ou recente, nos últimos dois meses.

Tratamento de doenças infecciosas com acometimento pulmonar nos últimos seis meses ou em qualquer época desde que tenha causado alteração pulmonar residual ou persistente

Suspeita de toxicidade por drogas devido à concorrência de alterações radiológicas pulmonares.

Gravidez suspeita ou confirmada.

MÉTODOS:

O PET, a TCAR, a capilaroscopia periungueal e os TFP serão realizados simultaneamente, permitindo-se uma diferença máxima de até quatro semanas. Serão realizadas ainda análises de citocinas pró-inflamatórias e pro-fibrogênicas, e quantificação de marcadores de angiogênese e lesão pulmonar, que fazem parte da etiopatologia da ES.

O PET e a TCAR serão realizados pelo INCT da Faculdade de Medicina da UFMG com agendamento prévio do paciente de acordo com sua disponibilidade. A TCAR é um método de imagem não invasivo, que utiliza radiação ionizante para a sua realização, importante na avaliação da anatomia do parênquima pulmonar para diagnóstico e acompanhamento de doenças intersticiais e, portanto, faz parte da rotina de acompanhamento destes pacientes.

Todos os pacientes deverão ficar pelo menos 6 (seis) horas em jejum antes do início do exame de PET. Aproximadamente 50 minutos após a administração endovenosa de 18F-FDG, imagens da região torácica serão realizadas.

Os TFP fazem parte da rotina de seguimento dos pacientes com ES e serão realizados no Laboratório de Função Pulmonar do HC/UFMG, a saber: espirometria (CVF, VEF1, CV, VEF1/CV, VEF1/CVF, FEF 25-75%, FEF25-75%/CVF), medida da difusão de monóxido de carbono (DLCO), medida dos volumes pulmonares (CPT, VR, VR/CPT), avaliação da força muscular respiratória (PI_{máx} e PE_{máx}) e teste da caminhada de seis minutos (TC6M: distância percorrida, saturação periférica de oxigênio, escala de dispneia de Borg, frequência cardíaca e frequência respiratória).

Considerando-se a ocorrência de hipertensão arterial pulmonar nos portadores de Esclerose Sistêmica, serão ainda coletadas informações dos exames de ecocardiografia, realizados previamente e arquivados no prontuário médico, sendo de interesse as seguintes variáveis: Pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) e a velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) para que se possam identificar casos de provável hipertensão arterial pulmonar, segundo as diretrizes europeias (25).

A capilaroscopia periungueal será realizada pela co-orientadora sem ônus. Este método é não invasivo e de considerável importância na avaliação da microcirculação em reumatologia permitindo diferenciar fenômeno de Raynaud primário e secundário. É indicado principalmente no diagnóstico precoce da ES, no diagnóstico diferencial de condições relacionadas com a ES, na detecção de microangiopatia grave na ES e no monitoramento do tratamento. Para sua realização o paciente deve apoiar as mãos sob o estereomicroscópio onde será feita a análise da microcirculação. Em seguida, será colocada sobre cada unha uma gota de óleo para melhor visibilizar as estruturas vasculares. Solicita-se previamente ao paciente: não retirar ou manusear as cutículas nas três semanas anteriores, não utilizar esmaltes três dias antes do exame e não fumar nas três horas que antecedem o exame.

Serão realizados exames laboratoriais a partir de amostras de sangue no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG: hemoglobina, hematócrito, contagem de hemácias, leucograma global e diferencial, ureia, creatinina, proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, todos realizados na rotina do atendimento destes pacientes. Serão incluídos resultados de exames do perfil reumatológico já realizados na fase de diagnóstico dos pacientes. Será necessária a coleta de 5,0ml de sangue, além do volume colhido para os exames de rotina, para que seja feita análise dos marcadores inflamatórios. Neste caso, soro/plasma dos pacientes extraídos serão utilizados para avaliação dos níveis de moléculas marcadoras da resposta inflamatória/fibrogênica (IL-1beta, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2 e TGF-beta1) e da lesão pulmonar e angiogenese pelo método de ELISA pelo colaborador.

A coleta de dados clínicos será feita através de avaliação retrospectiva do prontuário médico e durante a consulta de rotina. Os dados prévios relativos às provas de função pulmonar e à ecocardiografia serão obtidos também de através da pesquisa em registros médicos.

II.4. Plano de coleta e análise dos dados

Serão selecionados pacientes portadores de ES, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, durante as consultas de rotina.

Os exames de imagem (PET e TCAR) serão realizados no Departamento de Medicina Molecular (INCT) da Faculdade de Medicina da UFMG, com agendamento prévio e de acordo com a disponibilidade do paciente.

As análises imunobioquímicas dos mediadores inflamatórios serão realizadas no Laboratório de Imunologia e Mecânica Pulmonar do Departamento de Fisiologia e Biofísica no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG em amostras colhidas durante exames de sangue de rotina realizados no serviço.

A capilaroscopia periungueal será realizada pela co-orientadora de comum acordo com os pacientes.

A coleta de dados clínicos será feita através de avaliação retrospectiva do prontuário médico e durante a consulta de rotina. Os dados prévios relativos às provas de função pulmonar e à ecocardiografia serão obtidos também de através da pesquisa nos prontuários médicos.

Análise dos dados:

Cálculo amostral: Devido à inexistência de estudos prévios na literatura que comparando alterações do PET com os padrões observados na TCAR de pacientes com esclerose sistêmica, optou-se por incluir uma amostra de conveniência, baseada em dados de prevalência destas alterações a partir de estudos prospectivos abordando alterações do PET do tórax em condições não neoplásicas (13, 15-19), os quais avaliaram cerca de 30 indivíduos em média.

Todas as análises levarão em conta um nível de significância (α) de 0,05 e todos os testes serão bicaudais.

Serão utilizados testes χ^2 e o teste exato de Fisher para verificar associação de variáveis categóricas.

A comparação de médias e medianas para variáveis contínuas será realizada através dos testes t de Student ou teste de Mann-Whitney, no caso de variáveis com distribuição não normal. A concordância entre observadores será medida pelo índice Kappa de Cohen.

Os dados serão analisados utilizando-se os softwares SPSS-18, Minitab -14 e R.

Para avaliar a correlação entre os achados da TCAR, PET/CT, funcionais pulmonares e entre os níveis séricos / plasmáticos dos marcadores/mediadores de inflamação serão utilizados os testes de Correlação de Pearson, Regressão linear múltipla ou Correlação de Spearman quando aplicáveis.

II.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios;

Os exames laboratoriais que envolvem punção venosa, as provas funcionais e a tomografia computadorizada do tórax fazem parte da rotina de acompanhamento ambulatorial dos pacientes portadores de ES e, portanto, já são habitualmente realizados. Os 5,0ml de sangue coletados, além do volume habitual, para a análise de marcadores inflamatórios não representam risco potencial à saúde do paciente.

Até o momento, não há relato de mortalidade com a realização de estudos de PET. Os riscos que podem ocorrer ao participar do estudo estão relacionados ao uso do FDG, assim como, ao uso de radiação emitida pelo F-18. Como o FDG é uma droga semelhante à existente no nosso organismo, até o momento, não se observou nenhum efeito adverso. Com relação aos riscos relacionados ao uso do F-18, a radiação recebida é semelhante à radiação utilizada nos estudos de tomografia computadorizada. Ou seja, os valores estão dentro de um limite aceitável. Por se tratar de procedimento envolvendo radiação ionizante

está contra-indicada a participação de mulheres com gravidez confirmada ou suspeita. Pacientes do sexo feminino serão avaliadas com relação à possibilidade de gravidez.

Capilaroscopia periungueal: É um método não invasivo de baixo custo e reprodutível importante na avaliação da microcirculação em reumatologia, utilizando-se para isto um estereomicroscópio. Não há nenhum tipo de desconforto na realização do exame que consiste na observação da microcirculação dos dedos das mãos através do microscópio, utilizando uma pequena gota de óleo sobre as unhas para melhorar a visibilidade das estruturas microvasculares. Solicita-se ao paciente antes da realização do exame: não retirar ou manusear as cutículas por três semanas, não utilizar esmaltes 03 dias antes do exame e não fumar nas três horas que antecedem o exame.

Provas de função pulmonar: Os pacientes são familiarizados com este procedimento já que o realizam de rotina no acompanhamento ambulatorial da doença. Entretanto, caso aconteça alguma intercorrência durante a realização do exame dos testes de função pulmonar o Laboratório de Função Pulmonar conta com supervisão médica capacitada durante a realização dos procedimentos e recursos locais necessários para atendimento de eventuais ocorrências (carrinho de parada com desfibrilador, médico e equipe de enfermagem).

II.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos e/ou revistas científicas em partes e/ou na sua totalidade.

II.7. Explicação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa:

Não há, a priori, critérios para interrupção da pesquisa, uma vez que o estudo não inclui intervenção terapêutica ou ensaio de uso de medicamentos comparado com placebo.

Utilize, no máximo, 5 páginas, numerando-as 3a.,3b. etc

II.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

O exame de ^{18}F -FDG PET/CT será realizado no Centro de Imagem Molecular da UFMG, anexo ao Hospital das Clínicas da UFMG, onde possui equipamento de estado-da-arte em imagem molecular de PET/CT.

-Laboratório de Função Pulmonar (LFP) do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica - HC/UFMG– os testes de função pulmonar serão realizados no LFP do HC/UFMG que se localiza no 5º andar do ambulatório Bias Fortes no Campus Saúde. O LFP conta com técnicos certificados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia que realizam os testes sob supervisão da Coordenação Médica do Laboratório. O LFP conta com equipamentos certificados e são calibrados diariamente, de acordo com as normas de realização dos testes, contando, também, com oxigênio e desfibrilador conforme recomenda a Norma. Os testes são realizados em total segurança estando os técnicos e médicos treinados para atendimento de eventuais complicações.

II.9. Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas.

Não há remuneração prevista para os pesquisadores.

Os recursos financeiros para realização da PET/CT estão disponibilizados através de financiamento do INCT-Medicina Molecular.

A dosagem dos marcadores de inflamação será e realizada no Laboratório de Imunologia e Mecânica Pulmonar Departamento de Fisiologia e Biofísica Instituto de Ciências Biológicas Universidade Federal de Minas Gerais sob a coordenação do Prof. Remo de Castro Russo utilizando-se recursos dos projetos do Laboratório:

1-Numero do processo: 474887/2011-1 - Universal 14/2011 - Faixa A/CNPq "Caracterização farmacológica dos inibidores da PI3K-gama e PI3K-delta na inflamação crônica, angiogênese e fibrose pulmonar induzida por bleomicina em camundongos: ensaios pré-clínicos de possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da fibrose pulmonar". Valor R\$18.000,00.

2-Numero do processo: CBB - APQ-01444-12 - Edital 01/2012 - Demanda Universal FAPEMIG "Estudo do papel dos receptores de Bradicinina, B1R e B2R, na inflamação crônica e fibrose pulmonar induzida por bleomicina em camundongos: intervenção farmacológica sobre o sistema Bradicinina como possível alvo terapêutico para o tratamento da fibrose pulmonar". Valor R\$36.000,00.

Os exames laboratoriais gerais, o ecocardiograma e os testes de função pulmonar fazem parte da rotina de avaliação do paciente e serão utilizadas as informações obtidas destes exames.

A capilaroscopia periungueal será realizada pela co-orientadora sem ônus.

II.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Não há acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas

II.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Os pesquisadores declaram que tornarão públicos os resultados sejam eles favoráveis ou não.

II.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os autores declaram que os materiais coletados e os dados obtidos serão destinados exclusivamente para atender aos objetivos previstos no projeto.

Informações relativas aos sujeitos da pesquisa

III.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

Serão considerados casos, para esta pesquisa, os pacientes adultos (maior de 18 anos) que preencherem os critérios de diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de ES de 1980 e com acometimento pulmonar intersticial em acompanhamento ambulatorial, definido pela presença de sinais físicos e/ou tomográficos de tórax e caracterizado pela presença de infiltrado acometendo o interstício pulmonar.

III.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Capilaroscopia periungueal- É um método não invasivo de baixo custo e reprodutível importante na avaliação da microcirculação em reumatologia, utilizando-se para isto um estereomicroscópio. Não há nenhum tipo de desconforto na realização do exame que consiste na observação da microcirculação dos dedos das mãos através do microscópio, utilizando uma pequena gota de óleo sobre as unhas para melhorar a visibilidade das estruturas microvasculares. Solicita-se ao paciente antes da realização do exame: não retirar ou manusear as cutículas por três semanas, não utilizar esmaltes 03 dias antes do exame e não fumar nas três horas que antecedem o exame.

As punções venosas realizadas para administração do ^{18}F -FDG podem causar leve desconforto. O exame de PET/CT é um exame que apresenta risco associado à exposição à radiação ionizante; no entanto, a dose utilizada será a menor possível para produzir imagens de boa qualidade diagnóstica, seguindo recomendações nacionais e internacionais que legislam sobre o assunto.

Os demais métodos anteriormente descritos fazem parte da rotina de acompanhamento ambulatorial dos portadores de ES.

III.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimes, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins:

As fontes de material para a pesquisa que serão utilizadas apenas para esta finalidade são: dados clínicos, dados laboratoriais das análises hematológicas, dos testes de função pulmonar e da ecocardiografia, achados da capilaroscopia periungueal, achados de imagem do PET e da TCAR. Estas informações, após seu uso para a pesquisa, continuarão arquivadas no prontuário médico do paciente, de onde normalmente são oriundas.

III.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Serão selecionados pacientes portadores de ES, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, através dos critérios supracitados e que concordarem em participar da pesquisa através de assinatura do TCLE.

Em seguida será feito o desarquivamento dos prontuários médicos para a coleta de dados clínicos; realização de exames laboratoriais e provas funcionais segundo a rotina do atendimento e marcação dos exames de PET e TCAR pelo INCT- medicina molecular UFMG.

III.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa

O TCLE encontra-se no anexo.

III.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Capilaroscopia periungueal- É um método não invasivo de baixo custo e reprodutível importante na avaliação da microcirculação em reumatologia, utilizando-se para isto um estereomicroscópio. Não há nenhum tipo de desconforto na realização do exame que consiste na observação da microcirculação dos dedos das mãos através do microscópio, utilizando uma pequena gota de óleo sobre as unhas para melhorar a visibilidade das estruturas microvasculares. Solicita-se ao paciente antes da realização do exame: não retirar ou manusear as cutículas por três semanas, não utilizar esmaltes 03 dias antes do exame e não fumar nas três horas que antecedem o exame.

Os riscos que podem ocorrer ao participar do estudo estão relacionados ao uso do FDG, assim como, ao uso de radiação emitida pelo F-18. Como o FDG é uma droga semelhante às existentes no nosso organismo, até o momento, não se observou nenhum efeito adverso. Com relação aos riscos relacionados ao uso do F-18, a radiação recebida é semelhante à radiação utilizada nos estudos de tomografia computadorizada. Ou seja, os valores estão dentro de um limite aceitável.

Os testes de função pulmonar são realizados no Laboratório de Função Pulmonar sob supervisão da Coordenação Médica, estando apto para atender a possíveis intercorrências. Durante as manobras da espirometria sensação de tonteira e fadiga são comuns e se resolvem com o repouso durante alguns minutos. Durante o teste de caminhada são comuns a dispneia e a dessaturação periférica de oxigênio, sendo ambos parâmetros importantes do teste. No caso de pacientes hipoxêmicos ou já em uso de oxigênio domiciliar, utiliza-se oxigênio suplementar durante o teste.

Os demais métodos anteriormente descritos fazem parte da rotina de acompanhamento ambulatorial dos portadores de ES.

III.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

Durante a realização dos testes de função pulmonar os pacientes são monitorados quanto ao nível de oxigenação periférica através do oxímetro de pulso. O LFP conta com técnicos treinados e certificados para a realização dos mesmos e são supervisionados por médicos capacitados para o atendimento de intercorrências cardiopulmonares. O LFP conta com desfibrilador e aparelho de eletrocardiografia no ambulatório e fonte de oxigênio.

II.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Não há previsão de ressarcimentos aos sujeitos de pesquisa.

Termo de Compromisso

Termo de Compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Os autores se comprometem a cumprir os termos da Resolução 196 do CNS:

Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa Ass.: _____

Prof. Dra. Gilda Aparecida Ferreira Ass.: _____

Andréa de Lima Bastos Ass.: _____

Prof. Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer Ass.: _____

Qualificação dos Pesquisadores

Curriculum vitae simplificado (modelo Lattes) do pesquisador responsável e de cada um dos demais participantes

Os CV dos pesquisadores encontram-se na Plataforma Lattes:

Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa: <http://lattes.cnpq.br/2931887430324877>

Prof. Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer: <http://lattes.cnpq.br/4594174520904857>

Prof. Dra. Gilda Aparecida Ferreira: <http://lattes.cnpq.br/1174231810871974>

Aluna - Andréa de Lima Bastos: <http://lattes.cnpq.br/7165521861131610>