



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Marília Paula Souza dos Santos

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES COM ARTERITE DE
TAKAYASU ATRAVÉS DO 18F-FLUORODEOXIGLICOSE (18F- FDG)
TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT)**

Campinas

2019

Marília Paula Souza dos Santos

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES COM ARTERITE DE
TAKAYASU ATRAVÉS DO 18F-FLUORODESOXIGLICOSE (18F- FDG)
TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na
área de Clínica Médica

ORIENTADOR: PROF^A DRA ZORAIDA SACHETTO

COORIENTADOR: PROF DR MANOEL MARROS BÉRTOLO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO MARÍLIA PAULA DOUZA DOS SANTOS E ORIENTADO PELO
PROF^A. DRA. ZORAIDA SACHETTO

Campinas

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Santos, Marília Paula Souza, 1981-
Sa59a Avaliação de atividade de doença em pacientes com arterite de takayasu através do 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG) tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) / Marília Paula Souza dos Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Zoraida Sachetto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Arterite de Takayasu. 2. Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons. 3. Vasculite. I. Sachetto, Zoraida, 1973-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of disease activity in takayasu arteritis patients through 18F fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET/CT)

Palavras-chave em inglês:

Takayasu arteritis

Positron emission tomography computed tomography

Vasculitis

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Zoraida Sachetto

José Alexandre Mendonça

Lilian Tereza Lavras Costallat

Data de defesa: 05-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <http://orcid.org/0000-0002-2308-8405>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2518114225032338>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO/DOCTORADO

MARÍLIA PAULA SOUZA DOS SANTOS

ORIENTADOR: Prof^a Dra Zoraida Sachetto

COORIENTADOR: Prof Dr Manoel Marros Bértolo

MEMBROS:

1. PROF^A. DRA. LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

2. PROF. DR. JOSÉ ALEXANDRE MENDONÇA

3. PROF^A. DRA. ZORAIDA SACHETTO

Programa de Pós-Graduação em CLÍNICA MÉDICA da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 05/08/2019

Agradecimentos

Durante esses anos do Mestrado, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam nessa jornada.

Primeiramente aos meus pais José Carlos e Ângela (*in memoriam*), meus amores eternos, por terem me proporcionado educação e ensinado valores sobre família, amor, respeito e humildade. Vocês estarão sempre presentes em todas as minhas conquistas. “A vida significa tudo o que ela sempre significou, o fio não foi cortado...”.

À minha irmã Luciana, que esteve comigo incondicionalmente em todos os momentos. Obrigada por me proporcionar o melhor e ser o elo de união da nossa família.

Ao meu irmão Junior, agradeço por ter nos presenteado com a Maria Eduarda. Sua chegada trouxe mais amor para nossa família.

Ao meu irmão mais novo Thiago, que me enche de carinho e cuidado. Obrigada por ter dado a nossa família dois lindos e alegres meninos, José Matheus e Bruno.

As minhas tias Francisca e Luiza que sempre foram presentes na minha família com muito afeto.

Obrigada Estephania, a convivência com você me trouxe maturidade, conhecimento e muitos risos.

À Rosana, que me apresentou a Reumatologia como professora e desde então me fez ter a certeza da especialidade a seguir. Muito obrigada pelos incentivos e amizade.

À minha orientadora Dra Zoraida Sachetto que foi a idealizadora desse projeto. Obrigada pela disposição em ajudar-me a finalizar esse trabalho. Agradeço pelo constante aprendizado.

Ao Dr Manoel Bértolo, que também participou desse projeto. Obrigada pelo acolhimento e ensinamentos.

Aos amigos que a Unicamp me presenteou, Ana Paula, Júlio e Michel. Vocês fazem parte da minha formação na Reumatologia.

Agradeço imensamente aos pacientes da pesquisa, que com toda paciência aceitaram me ajudar nessa jornada.

E todas as manhãs agradeço à Deus e Nossa Senhora de Nazaré pelas oportunidades e proteções Divinas.

Resumo

Introdução: Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite inflamatória crônica com acometimento preferencial da aorta, seus ramos maiores e artérias pulmonares. A avaliação de atividade na AT ainda é um desafio. O 18F-FDG PET/CT surge como uma possível alternativa para detectar precocemente diagnóstico e seguimento desses pacientes.

Objetivo: Poucos estudos demonstram a vantagem do 18F-FDG PET/CT na avaliação de atividade de doença em pacientes com arterite de Takayasu (TA) em tratamento com imunossupressão. Este estudo objetivou avaliar a utilidade do 18F-FDG PET/TC na identificação de sítios de doença ativa em pacientes com TA.

Métodos: Pacientes em tratamento foram submetidos ao 18F-FDG-PET/CT de corpo inteiro. Os sítios de captação aumentada de 18F-FDG foram classificados por uma análise visual em 3 escalas utilizando o fígado e átrio esquerdo como referência. Análise quantitativa também foi realizada através da quantificação do “standardized uptake value” (SUV) máximo da parede vascular. Os sítios arteriais mais comumente acometidos na AT foram previamente definidos de acordo com os locais mais comumente envolvidos. A atividade da doença utilizando os critérios de NIH também foi avaliada.

Resultados: 21 pacientes, 19 mulheres e 2 homens, com média de idade de 40,5 ($\pm$ 11,56) anos e duração da doença 8,3 ($\pm$ 6,25) anos. Quatorze participantes (67%) estavam em atividade inflamatória de acordo com os critérios propostos pela NIH. Todos os pacientes estavam em tratamento com agentes imunossupressores e/ou imunobiológicos. Considerando a análise quantitativa, o maior valor de SUV encontrado foi de 19,2 na artéria carótida e o menor valor de SUV foi 2,9 na artéria subclávia. O SUV máximo médio não diferiu entre os pacientes clinicamente ativos e inativos. Na análise visual, 95% dos participantes tinham pelo menos um sítio vascular em atividade inflamatória, com captação ≥ 2 em relação ao fígado e ao átrio esquerdo. Em ambos, o arco aórtico foi o mais frequentemente envolvido.

Conclusão: Este estudo mostrou que o 18F-FDG-PET/CT é um método eficaz de imagem para avaliar a atividade da AT mesmo em pacientes plenamente tratados.

Palavras-chave: Arterite de Takayasu; 18F fluorodeoxiglicose tomografia por emissão de positron; atividade da doença

Abstract

Introduction: Takayasu's arteritis (TA) is a chronic inflammatory vasculitis with preferential involvement of the aorta, its major branches and pulmonary arteries. Activity assessment in TA is still a challenge. ^{18}F -FDG PET/CT is a possible alternative for early detection and follow-up of these patients.

Objective: Few studies have taken the advantage of ^{18}F -FDG-PET/CT to personalize the patient evaluation and identify sites of more active disease in Takayasu Arteritis (TA) treated patients. This study aimed to evaluate the utility of ^{18}F -FDG-PET/CT in identifying sites of active disease in patients under full treatment for TA.

Methods: Patients under full treatment underwent whole-body ^{18}F -FDG-PET/CT. Sites of increased ^{18}F -FDG uptake were classified by a 3-scale visual analysis using the liver and left atrium uptake as reference. A quantitative analysis was also performed by measuring the maximum standardized uptake value (SUV) of the vascular wall of affected arteries. Disease activity using the NIH criteria was also evaluated.

Results: Of 21 patients, 19 females and 2 males, mean age 40.5 ($\pm$ 11.56) years, disease duration 8.3 ($\pm$ 6.25) years. Fourteen participants (67%) were in inflammatory activity according to the criteria proposed by NIH. All patients were under treatment with immunosuppressive and/or immunobiological agents. Considering the quantitative analysis, the highest SUV value found was 19.2 in carotid artery and the lowest SUV value was 2.9 in subclavian artery. The mean maximum SUV did not differ between the clinically active and the inactive patients. In the visual analysis 95% of participants had at least one vascular site in inflammatory activity, with uptake ≥ 2 in relation to the liver and the left atrium. In both, aortic arch was most frequently involved.

Conclusion: This study showed that the ^{18}F -FDG-PET/CT is an effective imaging method to assess TA activity even in full treated patients.

KEY WORDS: Takayasu's arteritis, fluorodeoxyglucose F18 – Positron-emission tomography, disease activity

Lista de anexos

ANEXO 1 - Ficha utilizada para coleta de dados	51
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	53

Lista de abreviaturas

AT - Arterite de Takayasu

ACR – American College of Rheumatology

VHS - Velocidade de Hemossedimentação

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

NIH - National Institute of Health

ACR – American College of Rheumatology

PCR - Proteína C Reativa

IL 6 - Interleucina 6

IL 12/23- Interleucina 12/23

Anti TNF alfa - Anti Fator de Necrose Tumoral alfa

VCAM - Molécula de adesão vascular celular

BVAS - Birmingham para atividade de vasculite

ITAS 2010 - Takayasu Clinical Activity Score

18F-FDG PET/CT - 18F-fluorodeoxiglicose tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

18F-FDG – fluordesoxiglucose

US – Ultrassom

ANGIO TC – Angiotomografia

ANGIO RNM - Angioressonância

LDLox - lipoproteínas de baixa densidade oxidada

M-CSF - fator estimulador de colônia de macrófagos

ICAM -1 - moléculas de adesão intercelular

IL-1 – Interleucina 1

TNF- α (alfa) – Fator de Necrose Tumoral

SUV - Standardized Uptake Value

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

HDL – Lipoproteína de alta densidade

VGW – Vasculite de grandes vasos

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
1.1.DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	11
1.2.MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	11
1.3. DIAGNÓSTICO	12
1.4. CLASSIFICAÇÃO ANGIOGRÁFICA.....	16
1.5. AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE.....	17
1.6. IMAGEM NA ARTERITE DE TAKAYASU	19
1.6.1. ANGIOGRAFIA.....	19
1.6.2. ULTRASSOM DOPPLER ARTERIAL.....	19
1.6.3. ANGIORESSONÂNCIA.....	21
1.6.4. ANGIOTOMOGRAFIA	21
1.6.5. 18F- FDG PET/CT.....	22
1.7. TRATAMENTO	24
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS	26
3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO	26
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	26
4. METODOLOGIA	27
4.1. TIPO DE ESTUDO	27
4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO	27
4.3. ASPECTOS ÉTICOS	28
4.4. PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DE EXAME	28
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
6. RESULTADOS.....	31
7. DISCUSSÃO.....	40
8. CONCLUSÃO.....	45
9. REFERÊNCIAS.....	46
10. ANEXOS.....	51

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Definição e epidemiologia

Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite inflamatória crônica, de origem desconhecida, com acometimento preferencial da aorta e seus ramos maiores ⁽¹⁾. Foi descrita pela primeira vez em 1908 por Mikito Takayasu, que descreveu o caso de uma paciente de 21 anos com perda visual súbita associado a anastomose dos vasos ao redor do disco óptico⁽²⁾. Em 1951, Shimizu e Sano tornaram a doença conhecida no Ocidente, após descreverem outras manifestações clínicas isquêmicas associadas, enfocadas na parte superior do corpo, como diminuição de pulsos radiais e acentuado reflexo carotídeo ^(3, 4).

A verdadeira incidência da AT é desconhecida, porém estimada em 2,6 / 1.000.000 ano na América do Norte e 1 / 1.000.000 na Europa ^(5, 6). O Japão tem incidência de 2/1.000.000 ⁽⁷⁾. Em crianças, a incidência ainda é desconhecida ⁽⁸⁾.

A doença afeta predominantemente mulheres e jovens, com início dos sintomas entre 20 e 30 anos de idade. A proporção entre os sexos varia conforme a população estudada⁽⁹⁾. No Brasil, a frequência de mulheres é também maior que nos homens, com uma prevalência de 83,5% dos casos, quando analisado as três Universidades públicas no estado de São Paulo⁽¹⁰⁾.

Com o surgimento de novas terapias, a mortalidade diminuiu nos últimos anos ⁽¹¹⁾. Durante o seguimento de pacientes por até 13 anos, a mortalidade foi de 5%, sendo isquemia mesentérica (4,25%) e ruptura de aneurisma (4,25%) as principais causas. A diferença étnica influenciou na sobrevida dos pacientes com AT. Caucasianos tiveram pior sobrevida que outras etnias ⁽¹²⁾.

1.2. Manifestações clínicas

A AT tem um curso indolente e o padrão de progressão da doença ocorre em três fases ⁽¹³⁾.

A primeira, os sintomas constitucionais iniciais como febre, artralgia, fadiga, perda de peso e anorexia estão presentes, porém sem alteração no exame físico. Nessa fase, a AT é um diagnóstico diferencial para febre de origem indeterminada. As provas inflamatórias podem estar normais mesmo durante o início do processo inflamatório. Esse conjunto de fatores retarda o diagnóstico e início de tratamento numa fase inicial ⁽¹⁴⁾.

Com a evolução do processo inflamatório, pode-se progredir para estenose, oclusão, dilatação e/ou aneurismas das artérias ⁽⁸⁾.

Nas etapas seguintes, surgem os sinais e sintomas de acordo com o vaso acometido. O estágio II é acompanhado dos sintomas constitucionais e apresentações do acometimento vascular, com dor generalizada ou dor sobre o trajeto do vaso (angiodínea) ⁽¹⁴⁾.

Na última fase, fibrótica e oclusiva, surgem as manifestações de estenose ou oclusão arterial, causando isquemia órgão específico, evidenciando sopros nos trajetos arteriais, diminuição ou ausência de pulsos, diferença da pressão arterial entre membros. Quando há lesão em aorta abdominal, são comuns claudicação intermitente, hipertensão arterial, dor lombar e abdominal ⁽¹⁵⁾.

O exame físico é de fundamental importância, sendo notados diminuição de pulsos e sopros vasculares nas regiões do pescoço, tórax e abdome ⁽¹⁵⁾. A maioria dos pacientes não apresenta essa progressão temporal da doença e as manifestações clínicas podem divergir entre diferentes populações ^(14, 16).

O diagnóstico ainda é um desafio para o médico. A doença tem manifestações inespecíficas, podendo evoluir de maneira assintomática atrasando o diagnóstico, ou até mesmo apresentar-se catastroficamente, como por exemplo, com acidente vascular cerebral ⁽¹⁴⁾.

1.3 – Diagnóstico da Arterite de Takayasu

Em 1988, Ishikawa propôs um critério classificatório, baseado na idade de início dos sinais e sintomas da AT inferior a 40 anos como obrigatório, presença de lesão em artérias subclávias como critérios maiores, e nove critérios menores baseados em achados clínicos, laboratoriais e arteriográficos. Além do critério obrigatório, a presença de dois critérios maiores, um critério maior e dois ou mais critérios menores, ou ainda quatro critérios menores, apresenta uma sensibilidade diagnóstica de 60,4% e especificidade de 95% (Quadro 1) ⁽¹⁷⁾.

Quadro 1- Critérios de Ishikawa para o diagnóstico de Arterite de Takayasu (1988) ⁽¹⁷⁾.

CRITÉRIOS	DEFINIÇÕES
Critério obrigatório	
Idade < 40 anos	Idade < a 40 anos quando do diagnóstico ou no início de sinais e sintomas característicos com um mês de duração na história do doente
Critérios maiores	
1. Lesão na porção média da artéria subclávia esquerda	A estenose ou oclusão mais severa surge na porção média da distância compreendida entre o ponto situado a 1 cm proximal em relação ao orifício da artéria vertebral esquerda até ao ponto situado a 3 cm distalmente em relação ao orifício determinado pela angiografia.
2. Lesão na porção média da artéria subclávia direita	A estenose ou oclusão mais severa surge na porção média da distância compreendida entre o orifício da artéria vertebral direita até ao ponto situado a 3 cm distalmente em relação ao orifício determinado pela angiografia.
Critérios menores	
1. VHS elevado	VHS (> 20 mm/h) persistentemente elevado no diagnóstico ou presença de evidência na história do doente.
2. Dor a palpação em carótida	Sensibilidade à palpação da artéria carótida, uni ou bilateralmente, evidenciada pelo médico. Dor muscular cervical não é aceitável.
3. Hipertensão arterial sistêmica	Pressão arterial persistentemente > 140/90 mmHg na braquial ou > 160/90 mmHg na poplítea em idade < 40 anos. Ou presença de história em idade < 40 anos.
4. Regurgitação aórtica ou ectasia anuloaórtica	Por ausculta, eco doppler ou arteriografia.
5. Lesão da artéria pulmonar	Oclusão ou equivalente da artéria lobar ou segmentar determinada por angiografia ou cintilografia de perfusão; ou presença de estenose, aneurisma, irregularidade luminal ou qualquer combinação no tronco pulmonar em uma ou ambas as artérias pulmonares determinada por angiografia.
6. Lesão na porção média da artéria carótida esquerda	Presença de estenose ou oclusão mais severa na porção média dos 5 cm de comprimento compreendidos entre o ponto situado 2 cm distalmente em relação ao orifício determinado por angiografia.
7. Lesão do tronco braquiocefálico distal	Presença da estenose ou oclusão mais severa no terço distal determinada por angiografia.

8. Lesão da artéria torácica descendente	Estreitamento, dilatação ou aneurisma, irregularidade luminal ou qualquer combinação determinada por angiografia; tortuosidade sozinha não é aceitável.
9. Lesão da aorta abdominal	Estreitamento, dilatação ou aneurisma, irregularidade luminal ou qualquer combinação e ausência de lesão na região aortoilíaca nos 2 cm da aorta terminal e artérias ilíacas comuns bilateralmente determinada por angiografia; tortuosidade sozinha não é aceitável.

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR), em 1990, baseado nos dados de 96 pacientes japoneses, propôs os critérios de classificação para AT, havendo necessidade de pelo menos três dos seis critérios para estabelecer o diagnóstico, com sensibilidade de 90.5% e especificidade de 97.8% (Quadro 2) ⁽¹⁾.

Quadro 2 – Critérios Classificatórios para Arterite de Takayasu (ACR, 1990) ⁽¹⁾.

1. Idade de início da doença menor que 40 anos
2. Diminuição dos pulsos braquiais
3. Claudicação de extremidades
4. Diferença maior que 10mmHg na pressão sistólica entre os membros superiores
5. Sopro na artéria subclávia ou aorta
6. Alterações arteriográficas de aorta e seus ramos principais

ACR: American College of Rheumatology

São os critérios mais utilizados atualmente, porém não é isento de críticas, pois não diagnostica a doença em estágio precoce e nem naqueles com acometimento preferencial de aorta abdominal ⁽¹⁸⁾.

Sharma e col., em 1995, sugeriram modificações nos critérios diagnósticos de Ishikawa, com finalidade de otimizá-lo, com a remoção da idade obrigatória de 40 anos para início dos sinais e sintomas. Estabeleceram 3 critérios maiores baseados em sinais e sintomas clínicos, além da já presente lesão arterial nas subclávias. E foram estabelecidos dez critérios menores. A presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores, ou mesmo quatro critérios menores, aumentou a sensibilidade diagnóstica para 92,5% e a especificidade manteve-se em 95% (Quadro 3) ⁽¹⁹⁾.

Quadro 3 - Critérios de diagnóstico modificados para Arterite de Takayasu. Sharma e col. (1995)⁽¹⁹⁾.

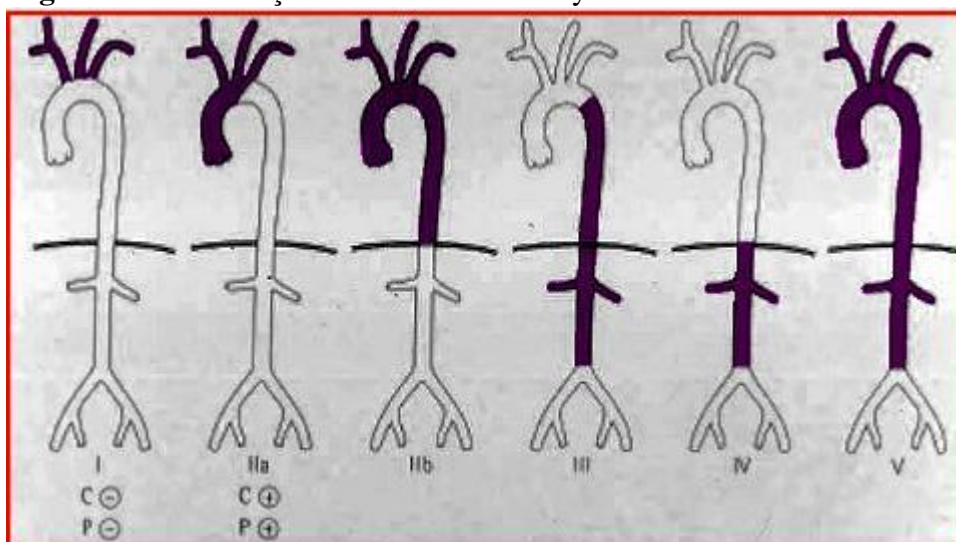
CRITÉRIOS	DEFINIÇÕES
Critérios maiores	
1. Lesão na porção média da artéria subclávia esquerda	A estenose ou oclusão mais severa surge na porção média da distância compreendida entre o ponto situado a 1 cm proximal em relação ao orifício da artéria vertebral esquerda até ao ponto situado a 3 cm distalmente em relação ao orifício determinado pela angiografia.
2. Lesão na porção média da artéria subclávia direita	A estenose ou oclusão mais severa surge na porção média da distância compreendida entre o orifício da artéria vertebral direita até ao ponto situado a 3 cm distalmente em relação ao orifício determinado pela angiografia.
3. Sinais e sintomas característicos com pelo menos um mês de duração	Claudicação dos membros, ausência de pulso ou diferença entre pulsos, pressão arterial não audível ou com uma diferença > a 10 mmHg na sistólica, febre, cervicalgia, amaurose transitória, visão turva, síncope, dispnéia ou palpitações
Critérios menores	
1. VHS elevado	VHS (> 20 mm/h) persistentemente elevado no diagnóstico ou presença de evidência na história do doente.
2. Dor a palpação em carótida	Sensibilidade à palpação da artéria carótida, uni ou bilateralmente, evidenciada pelo médico. Dor muscular cervical não é aceitável.
3. Hipertensão arterial sistêmica	Pressão arterial persistentemente > 140/90 mmHg na braquial ou > 160/90 mmHg na poplíteia em idade < 40 anos. Ou presença de história em idade < 40 anos.
4. Regurgitação aórtica ou ectasia anuloaórtica	Por ausculta, eco doppler ou arteriografia.
5. Lesão da artéria pulmonar	Oclusão ou equivalente da artéria lobar ou segmentar determinada por angiografia ou cintigrafia de perfusão; ou presença de estenose, aneurisma, irregularidade luminal ou qualquer combinação no tronco pulmonar em uma ou ambas as artérias pulmonares determinada por angiografia.
6. Lesão na porção média da artéria carótida esquerda	Presença de estenose ou oclusão mais severa na porção média dos 5 cm de comprimento compreendidos entre o ponto situado 2 cm distalmente em relação ao orifício determinado por angiografia.
7. Lesão do tronco braquiocefálico distal	Presença da estenose ou oclusão mais severa no terço distal determinada por angiografia.

8. Lesão da artéria torácica descendente	Estreitamento, dilatação ou aneurisma, irregularidade luminal ou qualquer combinação determinada por angiografia; tortuosidade sozinha não é aceitável.
9. Lesão da aorta abdominal	Estreitamento, dilatação ou aneurisma, irregularidade luminal ou qualquer combinação e ausência de lesão na região aortoilíaca nos 2 cm da aorta terminal e artérias ilíacas comuns bilateralmente determinada por angiografia; tortuosidade sozinha não é aceitável.
10. Lesão de artéria coronária	Documentada na angiografia em indivíduos com menos de 30 anos na ausência de fatores de risco como dislipidemia ou diabetes mellitus

1.4 – Classificação angiográfica da Arterite de Takayasu

A AT pode ser classificada de acordo com os vasos acometidos. Foram propostas classificações anatômicas anteriores, com a finalidade de melhor abordagem cirúrgica. Em 1997, Numano e cols ⁽²⁰⁾ propuseram um novo método de classificação baseando-se nos achados angiográficos em tipos I a V, com subcategorização pela presença ou ausência de lesões nas artérias coronárias e pulmonar (Figura 1).

Figura 1: Classificação da Arterite de Takayasu ⁽²⁰⁾



Tipo I: acomete ramos do arco aórtico;

Tipo IIa: acomete aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos;

Tipo IIb: acomete aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos e aorta torácica descendente;

Tipo III: acomete aorta torácica descendente, aorta abdominal e/ou artérias renais;

Tipo IV: acomete aorta abdominal e/ou artérias renais;

Tipo V: tipo IIb + tipo IV.

- Além desses tipos, o envolvimento da coronária é indicado por C+ e da artéria pulmonar por P+.

As artérias mais comumente envolvidas são aorta ascendente e descendente, subclávias, carótidas e vertebrais. Porém, a distribuição do envolvimento vascular difere entre áreas geográficas. Lesão arterial cervical e torácica são mais prevalentes no Japão e América do Sul. Já em Israel e outros países asiáticos, lesões abdominais são mais frequentes ⁽¹⁵⁾. Na América do Norte, os vasos do arco aórtico e aorta abdominal são mais incidentes ⁽¹⁴⁾.

1.5- Avaliação de Atividade na Arterite de Takayasu

Avaliar AT ainda é um desafio, pois a evolução da doença geralmente é insidiosa e frequentemente não há uma boa correlação clínica com os achados laboratoriais e de imagem⁽¹⁴⁾.

A AT não tem um marcador laboratorial específico. Os marcadores inflamatórios clássicos velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), ainda são os mais comumente utilizados ⁽¹⁵⁾. Diversos outros biomarcadores são propostos como potenciais marcadores de atividade da doença. As metaloproteinases 2,3 e 9 estão sendo usadas pelos japoneses no seguimento dos pacientes. A interleucina 6 (IL 6), molécula de adesão vascular celular (VCAM) e a Pentaxin-3, são outros marcadores descritos que apresentam boa correlação com atividade da doença. Esse último, particularmente pode ter associação com aorta em progressão da oclusão quando a PCR está normal ⁽²¹⁾. Recentemente, Sato E. e colaboradores, encontraram correlação com Interleucina IL6, estando elevada nos pacientes com atividade da doença ⁽²²⁾.

Velocidade de hemossedimentação (VHS) e outros reagentes de fase aguda podem não acompanhar a progressão da doença. Ao estudar 60 pacientes com AT, o VHS não foi um bom marcador para atividade de doença e a biópsia vascular, naqueles considerados

cl clinicamente inativos, evidenciou 44% de inflamação vascular ativa ⁽²³⁾. A resposta ao tratamento e a detecção de nova atividade de doença ainda permanecem insatisfatórias ⁽²⁴⁾.

O instrumento mais utilizado até o momento para avaliar atividade de doença na AT são os critérios do National Institute of Health (NIH) de 1994, propostos por Kerr e colaboradores ⁽²³⁾. Esses critérios são definidos pela presença de início ou piora de duas ou mais características, sinais e sintomas sistêmicos (febre, artralgia/artrite, mialgia perda de peso astenia), elevação do VHS, evidência de isquemia ou inflamação vascular como claudicação, diminuição ou ausência de pulsos, sopro, carotidínia, pressão arterial assimétrica entre os membros superiores ou inferiores e alterações angiográficas características (Quadro 4).

Quadro 4 – Critérios de atividade na Artrite de Takayasu (NIH, 1994) ⁽²³⁾

Início ou agravamento de duas ou mais das seguintes características:
1. Sinais e sintomas sistêmicos: febre, artralgia/artrite, mialgia, perda de peso astenia;
2. Aumento do VHS
3. Características de isquemia ou inflamação vascular: claudicação, diminuição ou ausência de pulsos, sopro, dor vascular (carotidínia), pressão arterial assimétrica entre os membros superiores ou inferiores;
4. Alterações angiográficas características.
- Atividade: dois ou mais critérios;
- Remissão: resolução completa ou estabilização dos sinais e sintomas e lesões vasculares fixas.

NIH: National Institute of Health; VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

Outros instrumentos para avaliação de atividade de doença são propostos. A pontuação de Birmingham para atividade de vasculite (BVAS), é um indicador confiável da atividade da doença para vasculite sistêmica primária, mas não tem sensibilidade para as vasculites de grandes vasos e raramente é útil na prática clínica ⁽²⁴⁾. O índice Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010) ⁽²⁵⁾, foi desenvolvido e validado como índice de atividade da AT, e posteriormente incorporado VHS ou PCR (ITAS 2010 – A), resultando numa maior pontuação. Consistem em um questionário que abrange manifestações clínicas num total de 44

itens divididos entre 6 sistemas, com possibilidade de reversão. No seguimento dos pacientes, novos itens serão adicionados apenas manifestações que surgirem nos últimos 3 meses.

1.6. Imagem na Arterite de Takayasu

Recentes avanços em imagem permitem não apenas o diagnóstico precoce, mas também o acompanhamento das lesões vasculares nas vasculites de grandes vasos. São eles, ultrassom doppler de alta resolução, angiotomografia, angioressonância e emergindo como um método para diagnóstico precoce, a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG PET/CT) ⁽²⁶⁾.

1.6.3 - Angiografia convencional:

Angiografia com contraste iodado é o método padrão ouro para o diagnóstico da AT, proporcionando imagens do lúmen arterial, como as lesões de estreitamento ou irregularidade da parede do vaso, estenose, oclusão completa, dilatações ou aneurismas. Estas últimas lesões podem ser saculares ou fusiformes ⁽²⁴⁾. Por visualizar com exatidão o fluxo pelos vasos sanguíneos e extensão dos vasos colaterais, fornece uma estimativa do risco isquêmico ⁽²⁷⁾.

A classificação angiográfica da AT foi baseado nos achados desse método. Porém, o exame tem suas limitações, pois é um método invasivo, com necessidade do uso de contraste e exposição radioativa. Além do mais, visualiza apenas o lúmen do vaso, sendo incapaz de detectar alterações na parede do vaso ^(24, 28). Por essas razões, não é mais recomendada para diagnóstico, devendo ser reservada para intervenções vasculares ⁽²⁸⁾.

1.6.2 - Ultrassom doppler arterial:

A ultrassonografia (US) geralmente é o primeiro exame investigatório a ser utilizado diante da suspeita de uma arterite de grandes vasos. Os principais achados ultrassonográficos podem ser diferenciados de acordo com a natureza da lesão arterial. Podem ser encontrados espessamento da parede, estreitamento, estenose ou dilatação do lúmen arterial, formação de aneurismas, bem como calcificações da parede vascular e oclusões vasculares ⁽²⁹⁾.

É utilizada particularmente na avaliação de envolvimento das artérias carótidas e subclávias, com grande importância para a fase inicial inflamatória e a demonstração do espessamento da parede vascular, estenose e dilatação ⁽²⁹⁾. É limitado na visualização da aorta torácica ⁽²⁸⁾.

É o método preferido na avaliação de alterações funcionais da artéria carótida, através da medida de espessura da íntima-média (IMT), que consiste no espaço entre o lúmen – íntima e média – adventícia. Nas vasculites de grandes vasos é observado um aumento difuso e circunferencial denominado “sinal do macarrão”. Acredita-se que seja por um edema inflamatório, aumento da vascularização ou ambos. É considerado normal um IMT os valores entre 0,4 – 0,65 mm, alterado entre 0,65 - 0,75 mm e muito alterado entre 0,75 - 1,5 mm. ⁽³⁰⁾

Diferentemente, na aterosclerose geralmente essa espessura da parede vascular no ultrassom doppler não apresenta aspecto uniforme encontrado nas arterites de grandes vasos, bem como os segmentos vasculares acometidos são mais curtos e a calcificação é bem mais frequente ⁽²⁹⁾. Outra diferenciação é a localização dos vasos acometidos, que frequentemente na aterosclerose a aorta abdominal, artérias poplíteas, aorta torácica descendente e carótidas internas são mais comumente envolvidas ⁽³¹⁾.

Por ser uma técnica não invasiva, tem sido amplamente utilizada no diagnóstico precoce e para acompanhamento. No entanto, apresenta limitações, pois depende do operador, além de visualizar com dificuldade vasos mais profundos, como artéria pulmonar direita, aorta abdominal e torácica, renal e mesentérica superior ⁽³¹⁾.

O US contrastado pode ser uma nova ferramenta na avaliação da AT e alguns estudos tem demonstrado sua utilização na detecção de atividade da parede do vaso. Avalia a extensão da neovascularização da parede do vaso através do contraste de microbolhas, o que indica vasculite ativa ^(13, 32). Huang *et al*, concluíram que o exame apresenta alta sensibilidade e especificidade na detecção de processo inflamatório ativo ao analisar a parede das carótidas ⁽³³⁾.

1.6.3 – Angioressonância:

A angioressonância tem sido utilizada como método diagnóstico e para seguimento AT, podendo detectar inflamação na parede do vaso. Tem a vantagem de não ser invasivo e isento de exposição à radiação. Fornece imagens de alta resolução da anatomia, como espessamento da parede do vaso, alterações do lúmen e formação de aneurismas. Além do mais, pode detectar alteração pré-estenótica potencialmente reversível ⁽²⁷⁾. Apresenta boa correlação com provas inflamatórias como VHS e PCR ⁽²⁴⁾.

O EULAR recomenda a angioressonância como método de imagem de primeira escolha para confirmar diagnóstico de AT ⁽²⁸⁾. Quando comparado a angiografia, apresenta sensibilidade de 90% e 100% de especificidade⁽³⁴⁾. Em relação ao monitoramento da doença ainda é incerta sua utilidade ⁽²⁸⁾. O exame não foi capaz de mostrar diferença nos parâmetros da RM entre 30 pacientes considerados em atividade vascular e 19 pacientes inativos, no entanto quando analisado o padrão de distribuição do gadolínio com a classificação angiográfica prévia, obtiveram correspondência idêntica ou maior ⁽³⁵⁾. Por outro lado, Sun *et al* encontraram associação entre captação e espessamento da parede do vaso pela angioressonância e escore de atividade de doença (ITAS) ⁽³⁶⁾. O uso do gadolínio é seguro, porém não isento de eventos adversos e potencial complicações graves. Dentre estas, a mais temida é a falência renal resultante de fibrose sistêmica nefrogênica ⁽³⁷⁾. Ocorre quase que exclusivamente em pacientes com redução prévia da taxa de filtração glomerular⁽³⁸⁾.

Como desvantagem, é um método caro e que pode superestimar o grau de estenose dos ramos arteriais pela possível captação do contraste em áreas de remodelação vascular por outras causas, bem como limitações sobre ramos distais ou calcificação vascular ⁽³¹⁾.

1.6.4 - Angiotomografia:

A angiotomografia (angio TC) tem sido utilizada na avaliação de pacientes com AT. É um método não invasivo que tem a capacidade de visualizar tanto a parede quanto o lúmen arterial ⁽³⁹⁾.

Permite visualizar não apenas os estágios mais avançados de acometimento do vaso (estenose, oclusão e aneurisma), mas também a espessura arterial, importante para o diagnóstico

precoce da doença, na aorta e ramos, artérias pulmonares e ocasionalmente, artérias coronarianas. Em estágios mais avançados, calcificações vasculares podem ser detectadas na parede do vaso⁽⁴⁰⁾. Paul *et al*, observaram precoce progressão vascular antes mesmo de novos sintomas e/ou sinais de piora vascular⁽⁴⁰⁾.

Tem-se observado que paciente com AT apresentam significativamente mais placas ateroscleróticas do que controles, principalmente nos leitos arteriais mais acometidos pela vasculite ^(41, 42). A origem da calcificação observada na angio TC é multifatorial, sendo mais frequentemente associada naqueles indivíduos com falência renal e aterosclerose. A calcificação na AT difere da aterosclerose pela apresentação circunferencial, com localização na região proximal ou óstio arterial na AT e envolvimento igualmente em aorta torácica e abdominal ^(41, 43).

A angio TC tem a capacidade também de avaliar envolvimento da artéria coronária na AT. Nesses pacientes, pode-se observar importante acometimento da artérias coronárias, seja pela própria vasculite ou aterosclerose secundária ⁽³⁹⁾. Quando suspeita de síndrome coronariana não aguda, a angio TC de coronárias é recomendada. Kang *et al.*, encontraram em mais da metade dos pacientes com AT (53,2%) evidência de lesão coronária na angio TC, independente dos sintomas clínicos e atividade de doença ⁽⁴⁴⁾. Nos pacientes com angina, Soto *et al*, observaram acometimento significativo da coronária, principalmente lesões no óstio ou proximal. Além do mais, o tempo de doença influenciou na detecção dessas lesões ⁽⁴⁵⁾.

Em relação a angio RM, a angio TC tem a vantagem de ser realizada em tempo mais curto para aquisição das imagens e detalhar melhor a anatomia do vaso, além de ser útil no planejamento pré-operatório de revascularização. No entanto, a limitação rotineira deve-se a exposição ao contraste iodado⁽³⁹⁾.

1.6.5 - Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons 18F fluorodeoxiglicose (18F- FDG PET/CT):

Em 1999, começaram a surgir estudos relacionando o aumento da captação de 18F-fluorodesoxiglicose (18 FDG) nas regiões cervical e torácica, em pacientes com vasculite de grandes vasos. Em um estudo de 25 pacientes com diagnóstico de Polimialgia Reumática e Arterite de Células Gigantes, observou-se captação do 18F-FDG em 56%, principalmente em

arco aórtico e artérias subclávias, além de significativo aumento em relação aos controles, que apresentavam outras doenças inflamatórias ⁽⁴⁶⁾.

Hara *et al* (1999), foram os primeiros a descreverem a utilidade do 18F-FDG PET na AT em estágio inicial da doença. A imagem foi realizada em uma paciente de 20 anos de idade, com captação elevada na parede das artérias da aorta, braquiocefálica, carótidas, subclávias e pulmonares⁽⁴⁷⁾.

Há diversos marcadores moleculares utilizados, porém o mais utilizado é o 18F-fluorodeoxiglicose. Este é um análogo da glicose (fluorodesoxiglicose – FDG) marcado com isótopo emissor de pósitron (18 F). O 18F-FDG é incorporado em todas as células do organismo humano e sua incorporação está diretamente relacionada ao consumo da glicose plasmática. Uma vez transportado para dentro da célula, é captado pelo scanner do exame, refletindo o metabolismo aumentado da glicose. As células malignas e inflamatórias possuem aumento desse metabolismo ⁽⁴⁸⁾.

Recentes estudos demonstram a importância do 18F-FDG PET para diagnóstico, podendo detectar lesões em estágios iniciais, e no controle de atividade na AT, porém com acurácia ainda questionada em decorrência de resultados ainda controversos. Isso pode dever-se à raridade da doença e consequentemente pequenas casuísticas dos estudos ⁽⁴⁹⁾. Além do mais, a maioria dos estudos não se estendem ao longo de todo o curso da doença e nem preveem reatividade de doença ⁽⁵⁰⁾.

Webb *et al.*, foram os primeiros a testarem acurácia do exame. Estudaram 18 pacientes com AT e demonstrou associação entre 18F-FDG PET e atividade de doença através dos critérios propostos pelo NIH, com sensibilidade de 92% e especificidade de 100% ⁽⁵¹⁾.

O exame pode ser usado associado a Tomografia Computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética para melhor definição anatômica. As interpretações do PET são com base nos métodos visual e quantitativo. Porém, ainda não há padronização definida de captação do radiofármaco na parede arterial para considerar inflamação vascular ⁽⁴⁸⁾.

A avaliação quantitativa é realizada calculando o SUV (Standardized Uptake Value), em uma determinada região de interesse (ROI), que determina a concentração do radiofármaco num determinado instante, dividido pela quantidade injetada e normalizada pelo

peso corporal do paciente ⁽⁴⁹⁾. Ainda não tem uma padronização para o valor de corte do SUV que seja considerado indicador de atividade clínica. Teruza *et al.*, propuseram um valor do SUV máximo de 2.1 para caracterizar atividade de doença ⁽⁵²⁾. Um valor diferente foi proposto por Kobayashi *et al.*, no qual o SUV acima de 1.3 foi associado a vasculite ativa, com sensibilidade de 90,9% e especificidade de 88,8% ⁽⁵³⁾.

A análise visual depende do observador e é baseada na inspeção visual das imagens e classificada de acordo com a avaliação subjetiva dos diferentes padrões de distribuição do radiofármaco. Sinal focal aumentado indica avidéz para o radiofármaco específico. Mais comumente, utiliza-se a captação do fígado como parâmetro, com uma escala de zero a três, sendo 0 sem qualquer captação, 1 captação menor que o fígado, 2 com captação igual ao fígado e 3 é maior que o fígado ⁽⁴⁹⁾. É considerado atividade inflamatória quando a captação vascular for igual ou maior que a hepática, com sensibilidade e especificidade de 84% ⁽⁵⁴⁾.

Além das diferenças nas análises citadas acima que dificultam a padronização do exame, o tempo de aquisição é outro fator importante. A maioria dos estudos realiza o exame em 60 minutos. Quando realizado em 120 minutos pode aumentar a sensibilidade de captação do 18F-FDG na parede do vaso por permitir maior tempo de distribuição com concomitante eliminação pico sanguíneo ⁽⁵⁰⁾.

1.7– Tratamento

Estabelecer o padrão e extensão do envolvimento arterial são essenciais para o acompanhamento da doença ⁽⁵⁵⁾.

Os corticosteroides são a base do tratamento da AT. O EULAR recomenda início de tratamento com glicocorticóide em dose alta de 1 mg/Kg/dia para terapia de indução da remissão ⁽⁵⁶⁾. A resposta é geralmente favorável, no entanto, reatividade de doença pode ocorrer com a redução gradual do corticóide. Efeitos adversos conhecidos da medicação podem causar danos ao longo do tempo. Por esses fatores, geralmente há associação com outros agentes imunossupressores ⁽⁵⁷⁾.

As drogas imunossupressoras mais comumente usadas são o metotrexato, leflunomida, azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida. Na AT não há estudos randomizados comparando eficácia entre essas drogas ⁽⁵⁸⁾. Assim como a segurança e eficácia na combinação de imunossupressores como tratamento na AT não foi estudada em estudos clínicos randomizados⁽⁵⁹⁾.

Os anti Fator de Necrose Tumoral alfa (anti TNFalfa) foram os primeiros biológicos a serem utilizados no tratamento da AT, com comprovada eficácia na grande maioria dos pacientes, particularmente naqueles resistentes a terapias convencionais ^(58, 60). Dentre os anti TNFalfa, o Infliximabe é o mais estudado e mais comumente usado ⁽⁵⁸⁾.

O imunobiológico anti interleucina 6 (anti IL6) Tocilizumabe é um promissor agente no tratamento da doença, podendo ser uma alternativa na AT refratária. Na maioria dos casos, com a remissão da doença, conseguiu-se diminuir a dose da prednisona ou mesma sua suspensão ⁽⁵⁸⁾. Foi demonstrado similaridade na eficácia e segurança entre o anti IL6 e anti TNF, de acordo com estudo francês ⁽¹¹⁾.

O Rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20) tem sido utilizado no tratamento refratário, com boa resposta alcançando remissão ⁽⁶¹⁾. Porém pelos resultados na literatura, não é a terapia biológica de primeira escolha na AT ⁽¹¹⁾.

Por fim, o Ustequinumabe, um anticorpo monoclonal contra IL-12/23, foi utilizado como terapia em pacientes refratários com resultados favoráveis ⁽⁶²⁾.

2. JUSTIFICATIVA

Até o momento, é comprovada a fraca correlação entre provas inflamatórias, os critérios de atividade de doença propostos pelo NIH e a presença de inflamação na parede arterial em pacientes com AT. O presente estudo foi desenvolvido com a finalidade de demonstrar a aplicabilidade do 18 F- FDG PET/CT como uma nova modalidade de exame de imagem para avaliação de atividade na AT.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário

Avaliar a atividade de doença em pacientes com AT através do 18F-fluorodeoxiglicose (18F- FDG) Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT) atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

3.2. Objetivos secundários

- 3.2.1. Descrever os dados demográficos, comorbidades e análise laboratorial da atividade de doença.
- 3.2.2. Avaliar se existe correlação entre atividade de doença evidenciado pelo 18F – FDG PET CT e os critérios de atividade de doença sugeridos pelo NIH.
- 3.2.3. Avaliar se existe correlação entre atividade de doença evidenciado pelo 18F – FDG PET CT e valores elevados de VHS e PCR

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo

Observacional, transversal, descritivo.

4.2. População de estudo

O estudo incluiu pacientes com diagnóstico de AT acompanhados no Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP. Todos os pacientes têm mais de 18 anos de idade e preenchem os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico da AT ⁽¹⁷⁾.

Os pacientes considerados em atividade vascular da doença, estavam recebendo tratamento com corticosteróides, imunossupressores ou agentes imunobiológicos.

O critério de atividade National Institutes of Health (NIH) foi escolhido para avaliar atividade desses pacientes. Foram considerados em atividade, aqueles com início ou piora de dois ou mais dos seguintes critérios: 1) queixas sistêmicas sem outra causa identificada, como febre, artralgia, mialgia; 2) elevação do VHS; 3) piora da isquemia (claudicação, sopro, diminuição ou ausência de sopro, assimetria da pressão arterial, dor sobre o trajeto do vaso); 4) novas alterações arteriográficas ⁽²³⁾.

Foram considerados como riscos cardiovasculares, índice de massa corpórea (IMC), diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, história de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e tabagismo. O IMC foi definido de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, no qual valores entre 25 e 29,9 é considerado sobrepeso e acima de 30, obesidade ⁽⁶³⁾.

No mesmo dia da realização do 18F-FDG PET/CT, foram coletados os exames laboratoriais como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), glicemia em jejum, colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos, creatinina e uréia.

Os marcadores inflamatórios VHS e PCR foram mensurados pelos métodos Westergren ⁽⁶⁴⁾ e Nefelometria ⁽⁶⁵⁾, respectivamente. Os valores considerados normais nos pacientes avaliados foram até 20 mm/hora para o VHS e até 0,3 mg/dl para o PCR.

Todos os pacientes foram submetidos a exame físico completo pelo médico reumatologista. Aferição da pressão arterial foi realizada nos quatro membros, sendo considerada a mais elevada nos membros superiores, e caso ausência de pulso nestes, a pressão arterial nos membros inferiores estabelecida.

Os pacientes com antecedente alérgico ao uso do iodo, asma, infecção, neoplasia, gravidez, insuficiência renal crônica, diabetes descompensado e anemia falciforme foram excluídos do estudo.

As metas lipídicas foram baseadas de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. O colesterol da lipoproteína de baixo peso molecular (LDL) até 70 mg/dl e o colesterol não HDL abaixo de 100 mg/dl foram os valores limites considerados ideais nos pacientes envolvidos ⁽⁶⁶⁾.

Foi desenvolvido um formulário específico para a coleta dos dados a partir dos prontuários médicos (ANEXO 1), que em seguida foram inseridos em uma planilha em EXCEL.

4.3. Aspectos éticos

Todos os participantes foram informados com um termo de consentimento (ANEXO 2) e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, com parecer de número 1.421.714.

4.4. Protocolo de aquisição do exame 18F-FDG PET/CT

Protocolo de aquisição

O paciente foi orientado a permanecer de jejum por 8 horas e verificada glicemia capilar antes da injeção do radioisótopo 18F-FDG. O paciente deveria chegar uma hora antes de iniciar o exame e permanecer em repouso uma hora após o término, em sala apropriada.

Os pacientes foram submetidos a exame do 18F-FDG PET/CT em equipamento de PET/CT Biograph mCt Truepoint (Siemens, EUA), 120 minutos após a administração endovenosa de 4,44 GBq/Kg (0,12mCi/Kg) do radiofármaco.

Todas as imagens foram adquiridas após a realização de um topograma da cabeça à raiz das coxas com 35mA, seguido de uma tomografia computadorizada do corpo todo com kV e mA modulados pelo topograma e, por último, um PET com 1 bed a cada 20 cm, com duração de 90 segundos cada.

Avaliação das imagens:

As imagens obtidas por estes protocolos foram inicialmente analisadas por dois médicos do departamento de Medicina Nuclear do HC UNICAMP habilitados e cegos para a identidade de cada paciente, história clínica e achados laboratoriais de pacientes. Quando havia divergência na análise entre os dois médicos nucleares eles decidiam por consenso.

Os sítios arteriais anatômicos escolhidos para análise foram: arco aórtico, tronco braquiocefálico, subclávias direita e esquerda, carótidas direita e esquerda, átrio esquerdo, aorta ascendente, aorta descendente, aorta abdominal, artérias renais e ilíacas.

A captação do 18F-FDG na parede arterial foi mensurada através da escala visual e análise quantitativa. A interpretação da escala visual foi avaliada através do grau de captação vascular comparado ao fígado e átrio: grau 0 (sem captação), grau 1 (captação menor que o fígado/átrio), grau 2 (captação igual ao fígado/átrio) e grau 3 (captação maior que o fígado/átrio). A análise quantitativa é a quantificação de valor do SUV (standardized uptake values), sendo a dose injetada do 18F FDG dividido pela massa corpórea. Foi considerado SUV máximo a área de maior captação vascular.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta de dados e a realização dos exames, os resultados foram distribuídos em planilha do Office Excel (Windows) e processados no *software* R versão 3.1.2, fornecendo a média, mediana, valor máximo e mínimo e desvio padrão.

Para avaliar a homogeneidade dos dados utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson.

Para avaliar se existe associação entre os achados de captação arterial (análise visual) do 18F-FDG PET CT e o VHS, PCR, atividade ou não de doença pelo NIH, uso de prednisona e uso de imunossupressor utilizou-se o teste exato de Fisher.

Para comparar as variáveis quantitativas com do 18F-FDG PET CT, VHS, PCR e atividade ou não de doença pelo NIH, utilizaram-se o teste Mann – Whitney e t – Student.

6. RESULTADOS

- Dados demográficos e clínicos:

Foram avaliados no estudo 21 pacientes entre o período de janeiro de 2014 a abril de 2015 com diagnóstico de AT e todos submetidos ao 18F-FDG PET CT, sendo 19 do sexo feminino (90,5%). A média de idade no momento do exame foi 40,5 ($\pm$ 11,56) anos e no momento do diagnóstico 35,1 ($\pm$ 9,34) anos. O curso médio da doença foi 8,3 anos ($\pm$ 6,25). Os dados demográficos estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes em estudo

	Total	P
Média de idade (anos)	40,5 ($\pm$ 11,56)	
Média de idade no diagnóstico (anos)	35,1 ($\pm$ 9,34)	
Tempo de doença (anos)	8,31 ($\pm$ 6,25)	
Gênero		
Feminino	19 (90,5%)	0,0002
Masculino	2 (9,5%)	
Raça		
Branca	17 (80,9 %)	< 0,0001
Negra/Parda	3 (14,3 %)	
Amarela	1 (4,7 %)	

*Teste Qui-quadrado de Pearson

Em relação aos exames de imagem para confirmação diagnóstica, 11 pacientes (52,3 %) realizaram arteriografia e 10 (47,7%) angioTC. Em relação à classificação angiográfica de acometimento vascular, a maioria foi o tipo V (55%), seguidos dos tipos I (30%), tipo IIb (10%) e IIa (5 %).

Os locais de envolvimento vascular pela AT no momento do estudo foram as artérias carótidas comuns (n = 30), seguidas das artérias subclávias (n = 27), artérias renais (n = 17), artérias ilíacas (n = 9), aorta abdominal (n = 6), aorta torácica descendente (n = 3), artéria pulmonar (n = 2) e aorta torácica ascendente (n = 1). Quanto à evolução da doença, estenose

arterial foi o achado mais comum ($n = 54$), enquanto dilatação e irregularidades, foram visualizados em 3 sítios anatômicos cada. A tabela 2 mostra resumidamente a localização anatômica e os tipos de lesão arterial nos pacientes envolvidos.

Tabela 2 - Localização anatômica e os tipos de lesão arterial nos pacientes envolvidos

Localização anatômica	Total n (%)	Estenose n (%)	Oclusão n (%)	Dilatação n (%)	Irregularidade n (%)
Artérias carótidas comuns	30	27 (90)	2 (6,6)	1 (3,4)	0
Artérias subclávias	27	13(48,1)	13 (48,1)	1 (3,6)	0
Aorta torácica ascendente	1	0	0	1 (100)	0
Aorta torácica descendente	3	0	0	0	0
Aorta abdominal	6	5 (83,3)	0	0	1 (16,7)
Artéria pulmonar	2	2 (100)	0	0	0
Artérias renais	14	12 (85,7)	2 (14,3)	0	2 (14,3)
Artérias ilíacas	9	7 (77,8)	2 (22,2)	0	0

As manifestações clínicas da doença para diagnóstico mais comuns foram em ordem crescente, sopro arterial em subclávia ou aorta (9 pacientes), diferença de pulsos braquiais (16 pacientes), claudicação de extremidades (18 pacientes) e diferença de pressão arterial entre membros (19 pacientes).

Piora ou dor no trajeto do vaso, piora da claudicação dos membros, mialgia, artralgia e febre foram sintomas clínicos mais relatados no momento do estudo.

O IMC com sobrepeso e obesidade predominaram cada um com 38,1%. Dislipidemia, as custas de LDL com níveis acima de 70 mg/dl esteve presente em 19 participantes (90,5 %; $p 0,0002$). Comorbidades como HAS, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico foram encontrados, respectivamente em 57,1%, 28,6 %, 9,5 % e 14,3% dos pacientes. Nenhum paciente era tabagista e todos eram sedentários. As comorbidades estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3 – Comorbidades nos pacientes do estudo

Comorbidades	Total n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	12 (57,1)
Diabetes mellitus	6 (28,6)
Infarto agudo do miocárdio	2 (9,5)
Acidente vascular encefálico	3 (14,3)
Obesidade	8 (38,1)
Sobrepeso	8 (38,1)
Dislipidemia às custas do LDL	19 (90,5)
Tabagismo	0

Em relação ao tratamento (tabela 4), 18 pacientes faziam uso de prednisona (85,7 %) no momento da realização do 18F-FDG PET/CT, sendo 7 pacientes em doses acima de 20 mg/dia (33,3 %). Todos estavam em tratamento com imunossupressor (19 metotrexato e 02 azatioprina) e três (15%) com imunobiológicos (anti TNF alfa).

Tabela 4 – Tratamento dos pacientes em estudo no momento do 18F FDG PET CT

Medicamentos	Total
Prednisona	
Sem	3 (14,3 %)
< 20 mg/dia	11 (52,4)
> 20 mg/dia	7 (33,3%)
Imunossupressores	21 (100%)
Imunobiológicos	3 (15%)

Sete pacientes (33,3%) encontravam-se em tratamento para dislipidemia.

O valor do VHS acima de 20 mm/hora esteve presente em 15 pacientes (71,4%; p 0,049) e PCR acima de 0,3 mg/dl em 14 pacientes (66,7 %). Quatorze participantes estavam em atividade de doença de acordo com os critérios sugeridos pelo NIH (66,7%), como demonstrado na tabela 5.

Tabela 5 – Proteína C reativa elevada e atividade de doença através dos critérios sugeridos pelo NIH

		N	(%)
NIH	Sim	14	(66,7)
	Não	7	(33,3)
PCR	Sim	14	(66,7)
	Não	7	(33,3)

NIH - National Institute of Health; PCR – Proteína C Reativa.

- Achados no 18F-FDG PET/CT

Análise visual pelo 18F-FDG PET/CT:

Durante avaliação de atividade vascular pelo 18F-FDG PET/CT, na análise visual 95% dos participantes tiveram pelo menos um sítio vascular em atividade inflamatória, de acordo com a captação ≥ 2 em relação ao fígado e átrio esquerdo.

Presença de atividade inflamatória no arco aórtico e aorta ascendente foi evidenciada em ambas análises visuais. As artérias subclávias, aorta abdominal e ilíacas apresentaram diferença estatisticamente significativa para baixa evidência de inflamação vascular quando comparado ao fígado. Em relação ao átrio, presença de atividade inflamatória foi mais significativa em arco aórtico, tronco braquiocefálico, aorta descendente e aorta ascendente (tabela 6).

Tabela 6 – Análise visual de captação entre fígado e átrio com sítios arteriais

Exames (Fígado)		N	%	p	Exames (Átrio)		n	%	p
Arco aórtico	Sim	15	71,4	0,049	Arco aórtico	Sim	17	80,9	0,004
	Não	6	28,6			Não	4	19,1	
Aorta descendente	Sim	12	57,1	0,513	Aorta descendente	Sim	17	80,9	0,004
	Não	9	42,9			Não	4	19,1	
Aorta ascendente	Sim	17	80,9	0,004	Aorta ascendente	Sim	18	85,7	0,001
	Não	4	19,1			Não	3	14,3	
Tronco braquiocefálico	Sim	13	61,9	0,275	Tronco braquiocefálico	Sim	19	90,5	0,0002
	Não	8	38,1			Não	2	9,5	
Carótida esquerda	Sim	10	47,6	0,827	Carótida esquerda	Sim	13	61,9	0,275
	Não	11	52,4			Não	8	38,1	
Subclávia esquerda	Sim	5	23,8	0,016	Subclávia esquerda	Sim	6	28,6	0,049
	Não	16	76,2			Não	15	71,4	
Carótida direita	Sim	7	33,3	0,127	Carótida direita	Sim	12	57,1	0,513
	Não	14	66,7			Não	9	42,9	
Subclávia direita	Sim	3	14,3	0,001	Subclávia direita	Sim	9	42,9	0,513
	Não	18	85,7			Não	12	57,1	
Aorta abdominal	Sim	4	19,1	0,004	Aorta abdominal	Sim	13	61,9	0,275
	Não	17	80,9			Não	8	38,1	
Íliaca direita	Sim	2	9,5	0,0002	Íliaca direita	Sim	10	47,6	0,827
	Não	19	90,5			Não	11	52,4	
Íliaca esquerda/fígado	Sim	2	9,5	0,0002	Íliaca esquerda/átrio	Sim	9	42,9	0,513
	Não	19	90,5			Não	12	57,1	

*Teste Qui-Quadrado de Pearson

A figura 2 ilustra um paciente em atividade clínica pelo NIH com intensa captação visual pelo 18F FDG PET CT, no qual após otimização do tratamento evoluiu com redução da intensidade vascular.

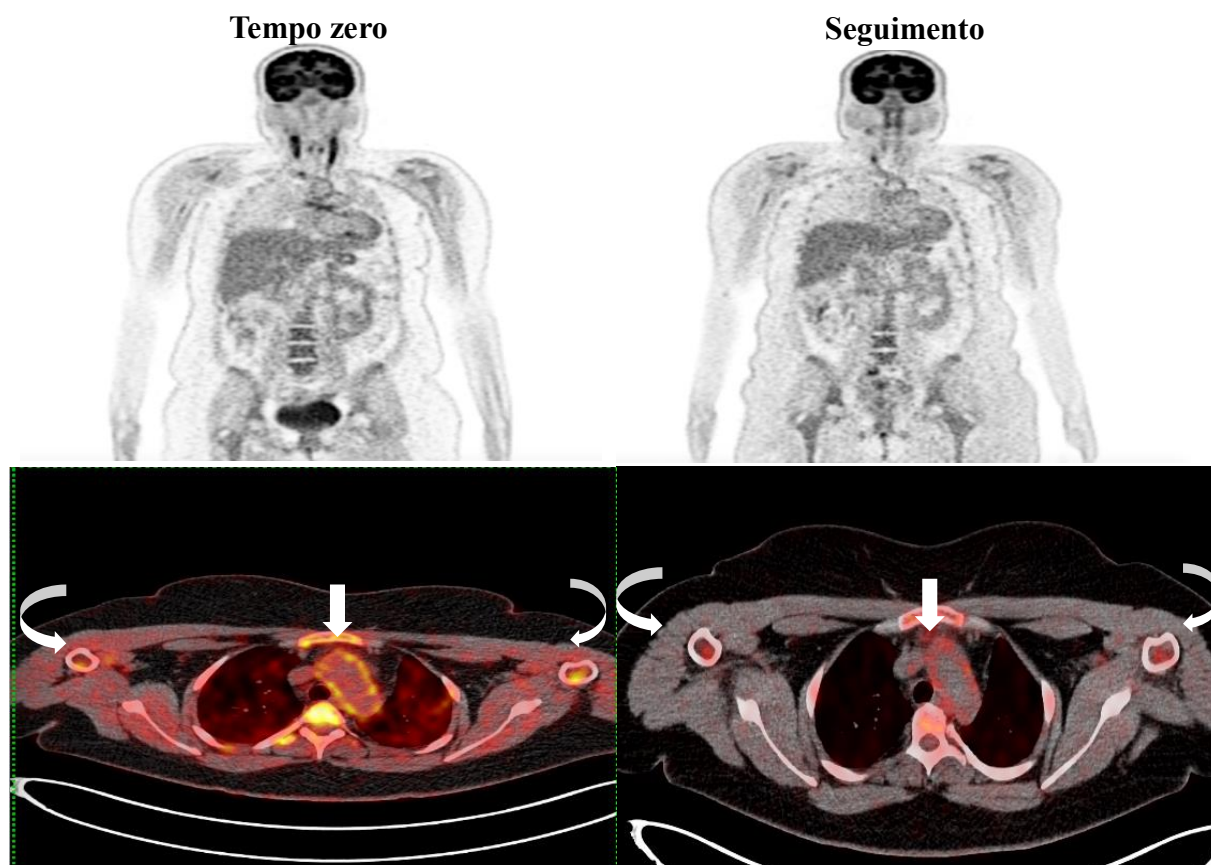


Figura 2: Paciente, sexo feminino, 30 anos, com atividade pelo NIH, apresentando intensa captação visual nas carótidas (seta branca curva) e arco aórtico (seta branca reta) no primeiro ^{18}F -FDG PET, em tratamento com prednisona e metotrexato. Optado por otimização do tratamento com introdução do imunobiológico anti TNF alfa. Após repetir o exame, observa-se redução das captações nos leitos vasculares citados.

- Avaliação quantitativa pelo ^{18}F -FDG PET/CT:

A captação vascular utilizando a análise quantitativa no ^{18}F -FDG PET CT mostrou que no fígado o SUV apresentou uma média de 3,69, enquanto que no átrio esquerdo foi de 2,26. Não houve diferença na média do SUV entre os pacientes ativos e inativos segundo os critérios propostos pelo NIH, com valores de 2.86 e 2.85, respectivamente. Não houve correlação entre o tempo de doença e valores do SUV em cada sítio analisado, como demonstrado na tabela 7.

Tabela 7 – Correlação de Spearman do tempo da doença e SUV por grupo de tempo

Tempo (anos)	fígado	AE	Aao	AD	Aas	TB	CE	SE	CD	SD	Aab
< 3 *	-0,90 (0,281)	-0,610 (0,582)	-0,706 (0,557)	-0,711 (0,497)	-0,558 (0,623)	-0,86 (0,333)	-0,731 (0,478)	-0,891 (0,3)	-0,155 (0,901)	-0,359 (0,766)	-0,693 (0,512)
3 a 6	0,256 (0,502)	0,004 (0,992)	0,227 (0,557)	0,268 (0,486)	-0,218 (0,573)	-0,069 (0,858)	-0,068 (0,861)	-0,170 (0,661)	-0,073 (0,852)	0,662* (0,051)	-0,045 (0,908)
> 6	0,010 (0,979)	0,096 (0,805)	0,313 (0,411)	0,488 (0,183)	0,302 (0,429)	0,249 (0,518)	0,342 (0,367)	0,364 (0,335)	0,793* (0,012)	0,627 (0,071)	-0,179 (0,644)

*Teste de Spearman - grupo com análise comprometida por baixa amostragem.

AE: átrio esquerdo; Aao: Arco aórtico; AD: Aorta descendente; Aas: Aorta ascendente; TB: troco braquiocefálico; CE: Carótida esquerda; CD: Carótida direita; SE: Subclávia esquerda; SD: Subclávia direita; Aab: Aorta abdominal.

Noventa e três por cento dos pacientes considerados ativos para atividade de doença pelos critérios sugeridos pelo NIH apresentaram SUV médio abaixo do SUV do fígado. Por outro lado, quando comparados ao SUV do átrio 79% dos pacientes apresentaram atividade de doença (Tabela 8).

Tabela 8 – Atividade de doença de acordo com os critérios do NIH e SUV médio de cada paciente em relação ao SUV do fígado e átrio esquerdo

	Ativo (NIH)		Inativo (NIH)	
	N (%)		N (%)	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO
SUV médio > SUV fígado	1 (7)	13 (93)	0	7 (100)
SUV médio > SUV AE	11 (79)	3 (21)	4 (57)	3 (43)

NIH: National Institute Health; SUV: maximum standardized uptake value; AE: átrio esquerdo

Quando analisado o valor máximo SUV em cada sítio estudado, observa-se em SUV muito acima do encontrado no fígado e átrio em 4 leitos arteriais, aorta ascendente (SUV máx 11,9), tronco braquiocefálico (SUV máx 12,3), carótida esquerda (SUV máx 15,7) e carótida direita (SUV máx 19,2). No entanto, as médias mais intensas do SUV foram na aorta ascendente e arco aórtico (tabela 9).

Tabela 9 – Valores de SUV no 18F FDG PET CT em cada sítio arterial

Variáveis	Média	Mediana	Desv. Padr	Mínimo	Máximo
Fígado	3,69	3,70	0,75	2,4	5,4
AE	2,26	2,3	0,50	1,3	3,0
Aao	3,08	2,8	1,17	1,5	6,2
AD	2,86	2,8	0,76	1,8	4,5
Aas	3,27	2,7	2,12	1,7	11,9
TB	2,75	2,1	2,25	1,4	12,3
CE	2,97	2,5	2,97	1,2	15,7
SE	1,91	2,0	0,49	1,0	2,9
CD	2,87	2,0	3,78	1,1	19,2
SD	2,10	2,2	0,51	1,2	3,2
Aab	2,96	2,8	0,64	1,8	4,2

AE: átrio esquerdo; Aao: Arco aórtico; AD: Aorta descendente; Aas: Aorta ascendente; TB: tronco braquiocéfálico; CE: Carótida esquerda; CD: Carótida direita; SE: Subclávia esquerda; SD: Subclávia direita; Aab: Aorta abdominal.

O PCR foi o achado laboratorial de maior evidência em prever atividade vascular na aorta abdominal ($p < 0,05$). Para as demais comparações não houve diferença significativa entre as medianas dos grupos (tabela 10).

Tabela 10 – Análise comparativa entre captação vascular quantitativa e avaliação de atividade de doença

Sítio arterial	NIH	PCR
AE	0,239(a)	0,239(a)
Aao	0,455(c)	0,135(c)
AD	0,531(a)	0,085(a)
Aas	0,166(c)	0,191(c)
TB	0,498(c)	0,098(c)
CE	0,165(c)	0,099(c)
SE	0,296(a)	0,738(a)
CD	0,410(c)	0,623(c)
SD	0,707(a)	0,146(a)
Aab	0,056(a)*	0,004(a)*

(a) Teste t-Student; (b) Teste t-student; (c) teste de Mann-Whitney

AE: átrio esquerdo; Aao: Arco aórtico; AD: Aorta descendente; Aas: Aorta ascendente; TB: tronco braquiocéfálico; CE: Carótida esquerda; CD: Carótida direita; SE: Subclávia esquerda; SD: Subclávia direita; Aab: Aorta abdominal.

A tabela abaixo mostra as características, laboratoriais e padrão de captação vascular do do 18F-FDG PET CT.

Tabela 11 - Pacientes com Arterite de Takayasu que realizaram o 18F-FDG PET CT

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Estágio da doença	VHS	PCR	SUV máximo	Localização	Escala visual	Local maior captação
1	F	48	Ativa	24	0,53	2,5	Aao, Aas, Aab	2	Tb, CE
2	F	60	Inativa	14	0,03	3	Tb	3	Aas, Tb , SE
3	F	36	Ativa	57	1,62	6,2	Aao	1	
4	F	40	Inativa	15	0,13	2,4	Aab	3	Aao
5	M	23	Ativa	30	0,23	2,4	Aao	3	Aao , Aas, Ades
6	F	32	Ativa	38	1,49	3,9	Aab	3	Aao, Aas, Ades
7	F	34	Ativa	26	0,59	3	Aab	3	Aab
8	M	38	Ativa	61	0,95	3,4	Ades	3	Aao, Aas, Ades , CE
9	F	30	Ativa	10	0,86	3,9	Aab	3	Aao, Aas, CD, CE
10	F	47	Inativa	6	1,22	3,2	Ades	2	Ades
11	F	71	Inativa	23	1,19	4,4	Ades	3	Ades , Tb, SD, SE
12	F	46	Ativa	36	0,56	3,1	Aab	3	Aao
13	F	46	Inativa	46	1,5	4,5	Ades	3	CE
14	F	51	Ativa	49	1,18	2,8	Aab	3	Aas, Tb, SE
15	F	30	Ativa	99	14,4	19,2	CD	3	Aao, Aas, Ades, CD , CE
16	F	32	Ativa	43	0,56	3,2	Aas	3	Aao, Ades
17	F	54	Inativa	9	0,31	3,2	Aab	2	Aao, Aas , Ades, Aab
18	F	33	Inativa	7	0,2	2,3	Aas, Abd	2	AAo, Ades, Tb
19	F	50	Ativa	21	3,04	2,3	Aas	3	Aas
20	F	50	Ativa	3	0,02	3,5	Aao	3	Aao , Aas, Ades, CD, CE
21	F	51	Ativa	39	1,07	3,8	Aas, Aab, AD	3	AD

AE: átrio esquerdo; Aao: Arco aórtico; AD: Aorta descendente; Aas: Aorta ascendente; Tb: troco braquiocéfálico; CE: Carótida esquerda; CD: Carótida direita; SE: Subclávia esquerda; SD: Subclávia direita; Aab: Aorta abdominal.

Ao longo do seguimento dos pacientes com AT, nove progrediram para tratamento imunobiológico, sendo oito (38 %) com início do medicamento e um (4,7 %) com troca de classe do imunobiológico. Todos foram considerados em atividade clínica.

7. DISCUSSÃO

A importância da discussão sobre a avaliação de atividade de doença na AT baseia-se no princípio que a decisão terapêutica depende de uma avaliação precisa da atividade de doença. As principais barreiras são a ausência de uma classificação de atividade de doença ideal, a presença de um teste laboratorial ou biomarcador sensível e específico e de uma modalidade de imagem padrão ouro que forneça reconhecimento precoce de doença ativa antes das alterações estruturais do vaso. Essas barreiras associadas à falta de correlação absoluta entre inflamação sistêmica e atividade vascular de doença é um desafio na prática clínica.

O 18F-FDG PET CT é um método de imagem não invasivo de crescente interesse para o diagnóstico de condições inflamatórias, como as vasculites, a sarcoidose e infecções ^(67, 68). Nos últimos anos tem crescido o interesse em demonstrar a utilidade do 18F-FDG PET CT na avaliação de atividade vascular na AT, porém ainda com resultados conflitantes ⁽⁶⁹⁾.

Esse estudo avaliou a aplicabilidade do 18F-FDG PET CT na avaliação de atividade na AT pela captação vascular através de dois métodos de análise, o qualitativo e quantitativo.

Os dados demográficos, clínicos e radiográficos deste estudo são semelhantes a recente coorte de Sanchez-Alvarez C, *et al* ⁽⁷⁰⁾. A AT foi mais frequente no sexo feminino, raça branca e a média da idade no diagnóstico aos 35 anos. A predominância do sexo feminino tem sido repetidamente descrita, com doença mais frequente em jovens com início na segunda e terceira décadas de vida.

Complicações vasculares são sabidamente importante causa de mortalidade nos pacientes com AT⁽¹²⁾. Hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia foram as duas principais comorbidades encontradas nesse grupo de pacientes. Kwon OC *et al*, publicaram a primeira evidência objetiva das estatinas na redução de reativação da doença após alcançar a remissão⁽⁷¹⁾.

Em concordância com outros estudos ⁽⁷²⁾, nesta amostra estenose e oclusão do vaso foram as principais alterações do lúmen arterial com envolvimento mais frequente de artérias carótidas comuns e subclávias. Os pacientes apresentavam doença extensa, com predomínio do tipo V, semelhante ao resultado de Sanchez-Alvarez C, *et al* ⁽⁷⁰⁾.

Em relação ao tratamento, 85,7% dos pacientes envolvidos estavam em corticoterapia. Outros estudos também mostram elevada frequência do uso de corticoesteróide⁽⁷⁰⁾. Isso pode ser explicado pela dificuldade de avaliar remissão da doença, sendo necessário manutenção de pequenas doses de prednisona na tentativa de minimizar as exacerbações de uma doença presumivelmente em contínua atividade subclínica.

Não há ainda uma padronização da técnica do exame 18F-FDG PET CT na AT. No presente estudo foi avaliado após 120 minutos. A maioria dos estudos publicados anteriormente adquiriu imagens com 60 minutos após a infusão do 18F FDG. Um estudo comparativo entre 60 e 180 minutos após a infusão de 18F FDG em pacientes com LVV, os autores obtiveram resultados mais precisos aos 180 minutos com uma visualização de imagem mais detalhada⁽⁷³⁾. A aquisição tardia tem como finalidade reduzir a interferência do radiofármaco circulante e consequentemente melhor visualização do mesmo na parede do vaso⁽⁷⁴⁾. As últimas recomendações para o uso das imagens nas vasculites de grandes vasos sugerem intervalo entre a infusão do radiofármaco e aquisição das imagens de no mínimo 60 minutos, preferencialmente de 90 minutos⁽²⁸⁾.

A análise do exame pode ser realizada pela análise visual ou quantitativa.

A análise visual de captação é a técnica sugerida pela Liga Européia de Reumatologia (EULAR), sendo preferencial a comparação com o fígado⁽²⁸⁾. Importante diferença do presente estudo é a utilização também do átrio esquerdo como órgão comparativo na análise visual, pela provável alta concentração do 18F-FDG circulante. Até o momento, não foi encontrado na literatura a utilização do átrio esquerdo como parâmetro de comparação.

Ao utilizarmos o método de captação visual em relação ao fígado e átrio esquerdo, apenas um paciente considerado em atividade clínica não obteve níveis aceitos para predizer inflamação vascular. A captação pelo 18F-FDG PET/CT neste estudo não correspondeu a atividade clínica pelo NIH, pois pacientes também em remissão apresentaram intensa captação vascular do radiofármaco sugerindo inflamação vascular. Por outro lado, Schramm⁽⁷⁵⁾ *N et al.*, demonstraram sensibilidade de 68,4% e especificidade de 91,3%, quando a captação na parede arterial foi maior ou igual ao fígado em pacientes ativos de acordo com o critério proposto pelo NIH.

Em relação a análise quantitativa a falta da padronização na técnica pode influenciar os resultados conflitantes dos estudos. Ao analisarem SUV máximo para estabelecer atividade vascular, Kobayashi *et al* encontram o valor acima de 1,3 para sensibilidade de 90,9% e especificidade de 88,8% do exame ⁽⁵³⁾. Quando Zhang *et al* realizaram avaliação do SUV máximo, para uma sensibilidade de 86,2% e especificidade de 90%, o valor obtido foi maior ou igual a 2,21 ⁽⁷⁶⁾. No único estudo realizado em uma amostra da população brasileira os autores evidenciaram a presença de SUV maior ou igual a 1,3 nos pacientes considerados em atividade da AT segundo os critérios sugeridos pelo NIH ⁽²²⁾. No presente estudo os autores encontraram valores acima desses citados, independentemente da fase clínica que o paciente se encontrava. No entanto, apenas um paciente em atividade clínica de acordo com os critérios propostos pelo NIH apresentou níveis mais elevados do SUV máximo em relação ao SUV do fígado. Por outro lado quando comparados ao SUV do átrio esquerdo 79% dos pacientes apresentavam atividade de doença. Para evitar possível interferência no SUV do fígado, uma alternativa pode ser a utilização do átrio também como um parâmetro comparativo, pois observou-se em nossos resultados um valor abaixo ao fígado.

Os reagentes inflamatórios de fase aguda e os índices de atividade são sabidamente conhecidos pela falta de precisão em correlacionar com atividade da doença e progressão vascular na AT ⁽⁷⁷⁾. Os estudos que fizeram essa correlação tem resultados heterogêneos. Os resultados vigentes mostraram associação apenas entre o PCR e o nível de captação na aorta abdominal pelo 18F-FDG PET CT, enquanto o VHS não evidenciou nenhuma correspondência. Esse achado reforça que VHS e PCR isolados não são considerados ideais para avaliar atividade da doença. Diferentemente, Lee *et al* mostraram uma boa correlação, tanto com VHS e PCR ⁽⁴⁸⁾. No entanto, Arnaud *et al* corroboram nossos dados, sem evidenciar nenhuma relação entre marcadores inflamatórios e nível de captação no 18F-FDG PET CT, assim como o número de lesões vasculares ⁽⁷⁸⁾. Em um estudo recente foi descrita modesta correlação entre os níveis do PCR e atividade da AT pelo 18F-FDG PET CT ⁽⁷⁹⁾.

Recentemente uma meta – análise com 10 estudos comparou o FDG PET ou 18F-FDG PET CT com índices de atividade e obteve baixa sensibilidade e especificidade, respectivamente de 81% e 74% ⁽⁸⁰⁾. O critério de atividade proposto pelo NIH foi utilizado em 5 destes estudos. Sabidamente este critério apresenta baixa sensibilidade para detectar atividade vascular na AT⁽⁸¹⁾, podendo justificar os achados desse estudo. Além do mais, os estudos são

de tamanho amostral pequeno, a maioria retrospectivos e alguns incluem outras vasculites de grandes vasos, portanto limitando o uso frequente do 18F-FDG PET CT.

Emsen *et al* compararam retrospectivamente análise visual e valores de SUV do 18F-FDG PET/CT, aos 90 minutos para aquisição das imagens, no diagnóstico e nos pacientes em tratamento imunossupressor. O número de captações de lesões na análise visual diminuíram com o tratamento. Nos pacientes em tratamento, captações iguais ou maiores que o fígado apresentaram sensibilidade de 92% e especificidade de 64% para atividade de doença. Quando captação maior que o fígado, a sensibilidade foi de 62% e especificidade 98% ⁽⁸²⁾. Ressalta-se que todos os pacientes nesta amostragem estavam em imunossupressão e mesmo assim foi encontrada atividade em ambas as análises, visual e quantitativa.

Os resultados descritos neste estudo podem ser consequência de atividade subclínica da doença, ou secundário a um processo de remodelação vascular ou aterosclerose ⁽⁴⁸⁾. Mesmo com ausência de confirmação histológica, acreditamos que o resultado seja condizente com doença em atividade subclínica, já que todos os pacientes estavam usando imunossupressor e/ou imunobiológico e 85,7 % com prednisona no momento da realização do exame. Além do mais, ao longo do seguimento ambulatorial, um número considerável de pacientes evoluiu com necessidade de associação de imunobiológico.

Nosso estudo apresentou um número considerável de pacientes com dislipidemia as custas de LDL. É estabelecida a elevada prevalência de aterosclerose em pacientes com AT, não apenas pelos riscos cardiovasculares, mas também pelo uso crônico de corticóide e estimulação endotelial. A interpretação do exame 18F-FDG PET/CT na distinção entre aterosclerose e lesão ativa da AT pode ser dificultoso. No entanto, padrão e nível de captação podem ajudar nessa diferenciação. Lesão com intensa captação vascular e padrão concêntrico que envolvem a aorta ascendente, arco aórtico e carótidas, sugerem mais fortemente um processo inflamatório ativo pela AT ⁽⁸¹⁾. Nossos resultados reforçam essa afirmativa, pois as maiores captações de acordo com os valores médios do SUV foram nos leitos arteriais citados e aorta abdominal. Na análise visual houve significativa intensidade de captação em arco aórtico e aorta ascendente em relação ao fígado/átrio. Além do mais, as ilíacas não mostraram intensa captação, que são conhecidamente locais de preferência na aterosclerose. No entanto, ainda não temos publicações comparando o 18F-FDG PET/CT apenas entre aterosclerose e AT para justificar com total precisão as diferenças citadas.

Na AT ainda não há exame padrão ouro para avaliar atividade vascular inflamatória na AT. O uso de 18F-FDG-PET/CT com essa finalidade aumentou ao longo dos anos. Neste estudo, todos os pacientes, mesmo aqueles em remissão clínica de acordo com os critérios propostos pelo NIH apresentaram uma absorção compatível com a atividade vascular em pelo menos uma localização anatômica, seja pelo método quantitativo ou visual, reafirmando a maior eficácia de 18F-FDG PET para avaliar a presença de inflamação na parede vascular, como descrito anteriormente.

Nosso estudo demonstra que o 18F-FDG-PET/CT é um método eficaz para avaliar presença de inflamação da parede arterial, após 120 minutos da perfusão do radiofármaco, mesmo nos pacientes em imunossupressão plena. Este achado pode ser de grande importância para detectar atividade subclínica e evitar possíveis complicações isquêmicas.

8. CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou que o ^{18}F -FDG PET CT é um método de imagem eficaz para avaliar atividade inflamatória na AT, independente dos valores do VHS e PCR e da classificação de atividade de doença proposta pelo NIH.

9. REFERÊNCIAS

1. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.
2. Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels (in Japanese). *Acta Soc Ophthal Jpn.* 1908; 12:554-5
3. Shimizu K, Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol.* 1951;1(1):37-47.
4. Group JJW. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Japanese Circulation Society. *Circ J.* 2011;75(2):474-503.
5. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(2):89-99.
6. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):93-9.
7. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:48-54.
8. Brunner J, Feldman BM TP, Kuemmerle-Deschner JB ZL, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology.* 2010. p. 1806-14.
9. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46:197-203.
10. Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S. Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S67-70; discussion S1.
11. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693-700.
12. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun.* 2019;96:35-9.
13. Miller DV MJ. The pathology of large-vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:92-8.
14. Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol.* 2013;6(1):52-8.
15. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):3-10.
16. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-6.
17. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(4):964-72.
18. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018;104(7):558-65.
19. Sharma BK, Siveski-Iliskovic N, Singal PK. Takayasu arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol.* 1995;11(4):311-6.
20. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48(5):369-79.
21. Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(2):116-26.
22. Arraes AE, de Souza AW, Mariz HA, Silva NP, Torres IC, Pinto PN, et al. (18)F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix

metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(4):299-308.

23. Kerr G. Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6(1):32-8.

24. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):6-15.

25. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1795-801.

26. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):31-7.

27. Desai MY, Stone JH, Foo TK, Hellmann DB, Lima JA, Bluemke DA. Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1427-31.

28. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636-43.

29. Chaubal N, Dighe M, Shah M. Sonographic and color doppler findings in aortoarteritis (Takayasu arteritis). *J Ultrasound Med*. 2004;23(7):937-44.

30. Mendonça JA e. Fundamentos em ultrassonografia na reumatologia: uma abordagem na prática clínica. Elsevier, editor. Rio de Janeiro 2017.

31. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):403-8.

32. Rafailidis V, Charitanti A, Tegos T, Destanis E, Chrysosgonidis I. Contrast-enhanced ultrasound of the carotid system: a review of the current literature. *J Ultrasound*. 2017;20(2):97-109.

33. Huang Y, Ma X, Li M, Dong H, Wan Y, Zhu J. Carotid contrast-enhanced ultrasonographic assessment of disease activity in Takayasu arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 20(7):789-795.

34. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000;11(5):481-7.

35. Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, Tezuka D, Ashikaga T, Hirao K, et al. Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145855.

36. John RA, Keshava SN, Danda D. Correlating MRI with clinical evaluation in the assessment of disease activity of Takayasu's arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):882-6.

37. Ramalho M, Ramalho J, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium Retention and Toxicity- An Update. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(3):138-46.

38. Schieda N, Blachman JJ, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:136-150.

39. Trombetti, E KR, Gopalan D, Kripianos AP, Ariff B, Mason JC. Coronary CT-Angiography Reveals the Extent of Coronary Artery Disease in Takayasu Arteritis. *Ann Rheum Dis* 2015;515.

40. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, Ring EJ, et al. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(6):1945-50.

41. Seyahi E, Ucgul A, Cebi Olgun D, Ugurlu S, Akman C, Tutar O, et al. Aortic and coronary calcifications in Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):96-104.

42. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1202-7.
43. Hoffman GS. Large-vessel vasculitis: unresolved issues. *Arthritis Rheum*. 2003;48(9):2406-14.
44. Kang EJ, Kim SM, Choe YH, Lee GY, Lee KN, Kim DK. Takayasu arteritis: assessment of coronary arterial abnormalities with 128-section dual-source CT angiography of the coronary arteries and aorta. *Radiology*. 2014;270(1):74-81.
45. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, Meave-Gonzalez A, Achenbach S, Herrera MC, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(9):958-66.
46. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, et al. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(5):444-7.
47. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(1):16-8.
48. Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, et al. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):866-75.
49. Danve A, O'Dell J. The Role of 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scanning in the Diagnosis and Management of Systemic Vasculitis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):714-24.
50. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):439-49.
51. Webb M, Chambers A, AL-Nahas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):627-34.
52. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):422-9.
53. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med*. 2005;46(6):917-22.
54. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(14):622.
55. Alibaz-Öner F, Aydın SZ, Direskeneli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(1):24-30.
56. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318-23.
57. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Looock J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1 Suppl 70):S114-29.
58. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):793-801.
59. Schäfer VS, Zwerina J. Biologic treatment of large-vessel vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(1):31-7.

60. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2296-304.
61. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):75-9.
62. Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(1):80-2.
63. Organization WH. WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status. Geneva: World Health Organization. WHO Technical Report Series1995. p. 1 - 452.
64. Wetteland P, Røger M, Solberg HE, Iversen OH. Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults. A statistical study based on men and women from the Oslo area. *J Intern Med.* 1996;240(3):125-31.
65. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem.* 1999;45(12):2136-41.
66. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A, et al. *Arq Bras Cardiol.* 2017;1-76.
67. Soussan M, Brillet PY, Nunes H, Pop G, Ouvrier MJ, Naggara N, et al. Clinical value of a high-fat and low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(1):120-7.
68. Soussan M, Abisror N, Abad S, Nunes H, Terrier B, Pop G, et al. FDG-PET/CT in patients with ANCA-associated vasculitis: case-series and literature review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):125-31.
69. Santhosh S, Mittal BR, Gayana S, Bhattacharya A, Sharma A, Jain S. F-18 FDG PET/CT in the evaluation of Takayasu arteritis: an experience from the tropics. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(5):993-1000.
70. Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, Cochuyt JJ, Abril A. Demographic, Clinical, and Radiologic Characteristics of a Cohort of Patients with Takayasu Arteritis. *Am J Med.* 2019;132(5):647-51.
71. Kwon OC, Oh JS, Park MC, Hong S, Lee CK, Yoo B, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2019;287:111-5.
72. Chen B, Wang X, Yin W, Gao Y, Hou Z, An Y, et al. Assessment of disease activity in Takayasu arteritis: A quantitative study with computed tomography angiography. *Int J Cardiol.* 2019;289:144-9.
73. Martínez-Rodríguez I, del Castillo-Matos R, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, de Arcocha-Torres M, Ortega-Nava F, et al. Comparison of early (60 min) and delayed (180 min) acquisition of 18F-FDG PET/CT in large vessel vasculitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013;32(4):222-6.
74. Bucerius J, Hyafil F, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, Sciagra R, et al. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(4):780-92.
75. Schramm N, Ingenhoff J, Dechant C, Treitl KM, Treitl M, Proft F, et al. Diagnostic accuracy of positron emission tomography for assessment of disease activity in large vessel vasculitis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1371-1377.
76. Zhang X, Zhou J, Sun Y, Shi H, Ji Z, Jiang L. F-FDG-PET/CT: an accurate method to assess the activity of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1927-35.

77. Incerti E, Tombetti E, Fallanca F, Baldissera EM, Alongi P, Tombolini E, et al. F-FDG PET reveals unique features of large vessel inflammation in patients with Takayasu's arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1109-18.
78. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud F, Gambotti L, Grimon G, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1193-200.
79. Gomez L, Chaumet-Riffaud P, Noel N, Lambotte O, Goujard C, Durand E, et al. Effect of CRP value on. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):575-81.
80. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C, CanVasc. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(2):175-87.
81. Karapolat I, Kalfa M, Keser G, Yalçın M, Inal V, Kumanlioğlu K, et al. Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 Suppl 75):15-21.
82. Emsen B, Benali K, Mahida B, Larivière D, Le Guludec D, Papo T, et al. Comparison between visual and numerical metrics for the evaluation of patients with Takayasu arteritis with 18F-FDG-PET. *Nucl Med Commun*. 2018;39(8):779-88.

ANEXO 1:

Protocolo de avaliação de pacientes com Arterite de Takayasu

Data: _____

HC/UNICAMP: _____ Idade: _____ Cor: () Branca () P

Endereço: _____

Telefone: _____

E-mail: _____

2. Tempo de diagnóstico: _____

3. Critérios de classificação (segundo ACR):

() Início dos sintomas antes dos 40 anos

() Claudicação de extremidades

() Diminuição de pulsos braquiais

() Diferença de PA entre os braços

() Presença de sopro na artéria subclávia ou aorta

() Alterações arteriográficas. Classificação arteriográfica: _____

4. Comorbidades:

() diabetes mellitus () hipertensão arterial sistêmica () dislipidemia () tabagismo

() insuficiência coronariana () insuficiência renal em diálise () transplante renal

() neoplasia maligna atual () DPOC/Asma () doença infecciosa atual () gravidez atual

() menopausa () doença reumatológica auto-imune (qual?): _____

5. Medicamentos – usadas nos últimos três meses (dose e duração):

() prednisona: _____ () azatioprina: _____

() metotrexato: _____ () ciclofosfamida: _____

() infliximab: _____ () inibidor de ECA: _____

() estatina: _____

43

() outros (quais?): _____

6. Queixas atuais:

() febre, mialgia, artralgia ou emagrecimento

() piora ou aparecimento de claudicação de membros

() piora ou aparecimento de dor abdominal após alimentação

() piora ou aparecimento de dor em trajeto vascular

7. Exame físico:

() PA MSD: _____ x _____ () PA MSE: _____ x _____

() PA MID: _____ x _____ () PA MSD: _____ x _____

Pulsos:

() Artéria carótida E () Artéria carótida D

() Artéria braquial E () Artéria braquial D

() Artéria radial E () Artéria radial D

() Artéria femoral E () Artéria femoral D

() Artéria poplítea E () Artéria poplítea D

() Artéria dorsal do pé E () Artéria dorsal do pé D

() Artéria tibial posterior E () Artéria tibial posterior D

Sopros:

() Carotídeo E () Carotídeo D () Abdominal () Femoral E () Femoral D

FR: _____ T°: _____

Muco-cutâneo: _____

Cárdio-pulmonar: _____

Abdômen: _____

Articular: _____

Neurológico: _____

8. Exames laboratoriais:

44

HMG: Hb/Ht: ____/____ Leucócitos: ____/neutrófilos: ____/linfócitos: ____

Plaquetas: _____

AST: ____ ALT: ____ Creatinina: ____ Uréia: ____ TSH: ____

VHS: ____ PCR (mg/dl): ____ Glicemia: ____ Hemoglobina glicada: ____

Colesterol total: ____ HDL: ____ LDL: ____ VLDL: ____ Triglicérides: ____

Vitamina B12: ____ Ácido fólico: ____ C3: ____ C4: ____

Urina I: proteína: ____ hemácias: ____ leucócitos: ____ Microalbuminúria: ____

Anticardiolipina IgM: ____ Anticardiolipina IgG: ____ Anticoagulante lúpico: ____

Beta2 glicoproteína I: ____

9. Exames de imagem:

Angiografia (____/____/____):

AngioRN (____/____/____):

Ultrassom Doppler de carótidas (____/____/____):

AngioTC (____/____/____):

18F fluorodeoxiglicosePET/CT (____/____/____):

ANEXO 2:

Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE) – Paciente

Avaliação de atividade de doença em pacientes com Arterite de Takayasu através do 18F-fluorodeoxiglicose (18F- FDG) Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT)

Introdução: Arterite de Takayasu (AT) é uma doença vascular inflamatória granulomatosa crônica, que acomete grandes vasos como a aorta e seus ramos principais, e porção proximal de artérias renais, pulmonares e carótidas e apresenta maior risco de doenças cardiovasculares. Você está sendo convidado a participar, voluntariamente, de um estudo em pacientes portadores de Arterite de Takayasu que apresenta como objetivos: Avaliar os achados da Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET/CT) em pacientes com AT. Esta folha de informação tem por objetivo fornecer maiores detalhes sobre este estudo, de tal forma que você possa decidir se deseja ou não participar do mesmo.

Procedimento do Estudo

Para participar do estudo você deve estar disposto a:

1. Comparecer no setor da Reumatologia do HC/Unicamp para: A) Coleta de sangue nos tempo zero: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), dosagem de ureia, creatinina, aminotransferases, TSH, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, insulina, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides, vitamina B12, ácido fólico, C3, C4, anticorpo anticardiolipina IgG e IgM, beta2 glicoproteína I, anticorpo anticoagulante lúpico, urina I e microalbuminúria;

B) Realização de exame de ultrassonografia das artérias carótidas direita e esquerda no início do estudo.

2. Comparecer ao setor de Medicina Nuclear do HC/Unicamp para realização do exame PET/CT. No dia do exame deverei estar em jejum de 6 horas e aceitar a hidratação oral necessária. Comprometo-me a fazer repouso de 1 hora antes e após a injeção do radiofármaco 18 flúorodeoxiglicose (18F-FDG), no próprio serviço, em sala apropriada para repouso de pacientes. Autorizo a injeção do radiofármaco. Também autorizo a realização de uma tomografia computadorizada de corpo todo com o objetivo de permitir registro anatômico simultâneo. Aceito realizar o exame no início do estudo.

Fui esclarecido sobre:

1. Em relação 18 fluorodeoxiglicose PET/CT: com o objetivo de melhorar a sensibilidade da tomografia para lesões vasculares, será administrado contraste não iônico. Todos os pacientes que são submetidos ao contraste não iônico responderão a um questionário feito pela equipe de enfermagem que tem como objetivo pesquisar pacientes alérgicos que não possam fazer tal procedimento. São considerados fatores de risco antecedentes alérgicos, antecedente de uso de Iodo e fatores de risco como insuficiência renal, insuficiência cardíaca, asma, anemia falciforme entre outros. Os fatores de risco antecedente alérgico ao uso do iodo, asma, infecção, neoplasia, gravidez e anemia falciforme serão considerados fatores de exclusão do estudo. Caso você apresente algum evento adverso ao exame receberá atendimento médico adequado no Hospital das Clínicas da Unicamp.

2. Os resultados obtidos na pesquisa serão mantidos em sigilo e o sangue será utilizado apenas para este estudo. Se acaso surgir outro estudo onde poderemos usar o mesmo sangue entraremos em contato com o comitê de ética para solicitar uma nova aprovação. O armazenamento do sangue será localizado no Laboratório de Reumatologia/Departamento de Clínica-Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

3. Você será responsável pelo transporte até o HC/Unicamp. Os exames adicionais não implicarão nenhum custo e não receberá nada por participar do estudo.

4. Após o início do estudo você poderá desistir de participar a qualquer momento sem qualquer prejuízo do seu acompanhamento e/ou tratamento da AT na reumatologia do HC/ Unicamp.

5. Em caso de dúvidas relacionadas à pesquisa ou qualquer denúncias/reclamações referentes aos aspectos éticos da pesquisa, posso procurar a Dra. Marília Paula Santos, pesquisadora responsável, e Dra Zoraida Sachetto pelo protocolo de pesquisa, no Serviço de Reumatologia no HC/Unicamp, 3º andar, faixa rosa , localizado na rua Vital Brasil, 251, CEP 13083 – 888, bairro Cidade Universitária, Campinas/SP, telefone (19) 3521-7776, 3521-7793.

6. Esse formulário foi lido em voz alta para mim, e a minha assinatura abaixo significa que concordei em participar.

Termo de participação e assinaturas

Responsáveis: Profa. Dra. Zoraida Sachetto/Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo/Dra Marília Paula Santos.

Dados do paciente:

Nome: _____

HC: _____

Data de nascimento: _____ **RG:** _____

Idade: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Eu, abaixo assinado, aceito participar voluntariamente desta pesquisa. Sei que posso sair do estudo em qualquer momento. Eu li /ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre minhas dúvidas. Entendi a intenção do estudo, os riscos bem como os benefícios da minha aceitação em participar do mesmo. A minha assinatura, a seguir, indica que concordei em participar voluntariamente do estudo.

Data Assinatura

Em relação ao armazenamento do meu sangue:

() aceito que seja armazenado e utilizado para este estudo e para outros estudos.

() não aceito que seja armazenado e seja utilizado somente para este estudo.

Eu, abaixo assinado, expliquei e discuti todos os detalhes importantes deste estudo, usando uma linguagem compreensível e apropriada e acredito que os mesmos tenham entendido a explicação.

Profa. Dra. Zoraida Sachetto e/ou Dra Marília Paula Santos

Fone para dúvidas: (019) 35217776 (Ambulatório de Reumatologia - pesquisadores).

Fone para reclamações e/ou denúncias: (019) 35218936 (Comitê de Ética).