

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

FABRÍCIA FONSECA SIMIL

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DA DOENÇA
EM PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU**

Belo Horizonte
2018



REITORA

Sandra Regina Goulart de Almeida

VICE-REITOR

Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Humberto José Alves

VICE-DIRETOR

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

COORDENADOR GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Valéria Maria Augusto

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

Teresa Cristina Abreu Ferrari

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

Suely Meireles Rezende

Representantes Docentes

Teresa Cristina Abreu Ferrari

Paulo Caramelli

Sarah Teixeira Camargos

Eduardo Garcia Vilela

Gilda Aparecida Ferreira

Suely Meireles Rezende

Discente Titular

Letícia Lemos Jardim

Discente Suplente

Ricardo Mesquita Camelo

FABRÍCIA FONSECA SIMIL

**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DA DOENÇA
EM PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Henrique Mamede Lewer

Belo Horizonte
2018

Simil, Fabricia Fonseca.
SI589a Avaliação de atividade de doença em pacientes com Arterite de Takayasu [manuscrito]. / Fabricia Fonseca Simil. -- Belo Horizonte: 2018. 75f.: il.
Orientador (a): Gilda Aparecida Ferreira.
Coorientador (a): Marcelo Henrique Mamaede Lewer.
Área de concentração: Reumatologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Arterite de Takayasu. 2. Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons. 3. Angiografia por Tomografia Computadorizada. 4. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Gilda Aparecida. II. Lewer, Marcelo Henrique Mamaede. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 515

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA FABRÍCIA FONSÊCA SIMIL

Realizou-se, no dia 01 de agosto de 2018, às 09:00 horas, Sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE EM PACIENTES COM ARTERITE TAKAYASU**, apresentada por **FABRÍCIA FONSÊCA SIMIL**, número de registro 2015712547, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Gilda Aparecida Ferreira - Orientadora (UFMG), Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer - Coorientador (UFMG), Profa. Luciana Costa Silva (IHP), Prof. Alexandre Wagner Silva de Souza (UNIFESP) - participação a distância.

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 01 de agosto de 2018.


Profa. Gilda Aparecida Ferreira (Doutor)


Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer (Doutor)


Prof. Luciana Costa Silva (Doutor)

Prof. Alexandre Wagner Silva de Souza (Doutor)



*A meu filho Antônio, por dar um novo significado à minha
vida, sem você nenhuma conquista valeria a pena.
A meus pais e meu irmão, pelo amor e apoio
incondicionais.
A meu marido por sempre estar a meu lado.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar ao meu lado guiando todos os meus passos!

Ao meu filho Antônio, que deu um novo sentido a minha vida, mostrando o que é um amor infinito.

Aos meus pais, Tião e Dora, pelo apoio e amor incondicionais, abdicando de suas vidas em razão da minha.

Ao meu querido irmão Gustavo sempre presente, amigo e companheiro de todas as horas.

Ao Anderson, por dividir comigo os períodos de maior dificuldade e agora de maiores alegrias. Seu amor me completa.

À Profa. Gilda Ferreira, exemplo de profissional, de paciência, de compreensão. Uma pessoa admirável!

Ao Prof. Marcelo Mamede pela disponibilidade e pela paciência de ensinar uma área até então desconhecida para mim.

À Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) pelo apoio ao projeto, sem o qual não concluiríamos o nosso trabalho.

Aos pacientes, por tornarem tudo isso possível.

“Não deixe que a saudade sufoque, que a rotina acomode, que o medo impeça de tentar. Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando. Porque embora quem quase morreu ainda esteja vivo, quem quase vive já morreu.”

Luis Fernando Veríssimo

RESUMO

Objetivo: Analisar o desempenho do PET/CT na avaliação de atividade da doença em pacientes com arterite de Takayasu (AT), comparando PET/CT com dados clínicos, laboratoriais e alterações da angiotomografia. **Métodos:** Estudo teste diagnóstico, 19 pacientes com AT de acordo critérios ACR/1990, foram avaliados para atividade de doença clínico, laboratorial (reagentes de fase aguda) e de imagens (angiotomografia e PET/CT com o ^{18}F -FDG). Considerado atividade vascular na angiotomografia imagens de espessamento e duplo halo e no PET/CT foram usados três parâmetros para mensurar os valores de captação: escala visual, análise de intensidade de captação do SUV (razão do SUV de uma região vascular de interesse /SUV médio hepático) e *SUVmáx* (valor de captação padronizado máximo). **Resultados:** 95% eram do sexo feminino, com média (DP) de idade de 38 (8,3) anos. Cinco (26,3%) pacientes ativos clinicamente, seis (31,6%) com atividade laboratorial e oito (42,1%) em remissão. Os pacientes com atividade clínica apresentaram maior espessamento da parede da aorta comparado com os pacientes com atividade laboratorial e em remissão ($p = 0,02$). O espessamento da parede da aorta maior que 1,6 mm teve sensibilidade de 59%, especificidade de 75% (área abaixo da curva ROC de 0,65, IC de 95% de 0,56-0,88, $p = 0,02$) para predição de atividade de doença. Os pacientes com duplo halo tinham menor duração de doença comparado com pacientes sem esta alteração vascular [média (DP) 7,5 (7,1) anos vs. 13,4 (4,3) anos, $p = 0,04$]. Não houve diferença nas medianas dos valores da intensidade de captação [mediana, min. e máx., 1,93(1,56-2,05) vs. 1,74(1,3-2,06) vs. 1,97(1,65-3,03), $p = 0,18$] e do *SUVmáx* [mediana, min. e máx., 5,63(4,65-7,3) vs. 5,23(4,74-6,22) vs. 6,1(4,56-8,3), $p = 0,57$] dos vasos estudados entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e remissão. Não houve diferença na mediana dos valores do *SUVmáx* da aorta entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e remissão ($p = 0,84$). A mediana dos valores do *SUVmáx* dos ramos da aorta foi maior nos pacientes em remissão comparado com aqueles com atividade clínica e laboratorial ($p = 0,01$). Não houve correlação entre as medianas dos valores do espessamento da parede do vaso na angiotomografia e intensidade de captação ou *SUVmáx* dos vasos mais acometidos do presente estudo. **Conclusão:** A angiotomografia mostrou bom desempenho para identificar atividade na aorta e o PET/CT não diferenciou os pacientes com atividade da doença daqueles em remissão.

Palavras Chave: Arterite Takayasu. Atividade doença. PET/CT. Angiotomografia.

ABSTRACT

Objective: To analyze PET/CT performance in the assessment of disease activity in patients with Takayasu's arteritis (TA), comparing PET/CT with clinical, laboratory and angiotomographic data. **Methods:** Diagnostic test study, 19 patients with TA according to ACR/1990 criteria, were evaluated for clinical, laboratorial (acute phase reagents) and imaging activity (angiotomography and PET/CT with ^{18}F -FDG). Thickness and double ring images were considered vascular activity in the angiotomography and in the PET/CT three parameters were used to measure the capture values: visual scale, analysis of uptake intensity of the SUV (SUV ratio of a vascular region of interest/medium SUV hepatic) and SUVmax (maximum standardized uptake value). **Results:** 95% were female, mean (SD) age was 38 (8.3) years. Five (26.3%) clinically active patients, six (31.6%) with laboratory activity and eight (42.1%) in remission. Patients with clinical activity presented greater thickening of the aortic wall compared to patients with laboratory activity and remission ($p = 0.02$). Aortic wall thickening greater than 1.6 mm had a sensitivity of 59%, specificity of 75% (area below the ROC curve of 0.65, 95% CI of 0.56-0.88, $p = 0.02$) for predicting disease activity. Patients with double ring had a shorter duration of disease compared to patients without this vascular change [mean (SD) 7.5 (7.1) years vs 13.4 (4.3) years, $p = 0.04$]. There was no difference in the medians of the values of the uptake intensity [median, min. and max., 1.93 (1.56-2.05) vs. 1.74 (1.3-2.06) vs. 1.97 (1.65-3.03), $p = 0.18$] and of the SUVmax [median, min. and max., 5.63 (4.65-7.3) vs. 5.23 (4.74-6.22) vs 6.1 (4.56-8.3), $p = 0.57$] of studied among clinical, laboratory and remission patients. There was no difference in the median values of the aortic SUVmax among patients with clinical and laboratorial activity and remission ($p = 0.84$). The median values of the SUVmax of the aortic branches were higher in the remission patients compared to those with clinical and laboratory activity ($p = 0.01$). There was no correlation between the medians of the wall thickness of the vessel at angiotomography and the intensity of uptake or SUVmax of the vessels most affected in the present study. **Conclusions:** Angiotomography showed good performance to identify aortic activity and PET/CT did not differentiate patients with disease activity from those in remission.

Keywords: Takayasu's arteritis. Disease activity. PET/CT. Angiotomography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formas de acometimento vascular na arterite de Takayasu. 17

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Critérios de classificação do ACR para arterite de Takayasu (1990).	18
Quadro 2:	Critérios diagnósticos de Ishikawa para arterite de Takayasu, modificados por Sharma <i>et al.</i>	18
Quadro 3:	Critérios do <i>National Institute of Health</i> para avaliação de atividade de doença, na arterite de Takayasu.	21
Quadro 4:	Critérios modificados do <i>National Institutes of Health</i> para avaliar atividade de doença na arterite de Takayasu	21
Quadro 5:	Sumário dos estudos que avaliaram o desempenho dos exames de imagem na avaliação de atividade de doença em pacientes com arterite de Takayasu, pelos critérios diagnósticos da American College of Rheumatology.	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i> [Colégio Americano de Reumatologia]
AngioTC	angiotomografia computadorizada
AT	arterite de Takayasu
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
BW	peso corporal
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DA	duplo halo
DP	desvio-padrão
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
EV	endovenoso
GC	glicocorticoide
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	<i>human leukocyte antigen</i> [antígeno leucocitário humano]
HLA-B52	<i>human leukocyte antigen B52</i> [antígeno leucocitário humano B52]
HSP	<i>heat shock protein</i> [proteínas de choque térmico]
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corporal
ITAS	<i>Indian Takayasu's Arteritis Score</i>
LBM	<i>lean body mass</i> [massa corporal magra]
Min-Max	intervalo mínimo e máximo
MMP	<i>matrix metalloproteinase</i> [metaloproteinase matriz]
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OSEM	maximização de expectativa de subconjuntos ordenados
PCR	proteína C reativa
PET/CT	<i>positron emission tomography - computed tomography</i>

PPG CASA-UFMG	Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais
RM	ressonância magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUVmáx	<i>maximum standardized uptake value</i>
TADS	Takayasu Arteritis Damage Score
TC	tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th1	T <i>helper</i> 1
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	velocidade de hemossedimentação
VO	via oral

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	14
1.1 Arterite de Takayasu	14
1.2 Avaliação de atividade de doença na arterite de Takayasu	19
2 JUSTIFICATIVA	27
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo geral	29
3.2 Objetivos secundários	29
4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA	30
4.1 Delineamento do Estudo	30
4.2 População do estudo	30
4.3 Critérios de inclusão	30
4.4 Critérios de exclusão	30
4.5 Amostra do estudo	31
4.6 Avaliação clínica e laboratorial	31
4.7 Avaliação de atividade da doença e dano	31
4.8 Avaliação laboratorial	32
4.9 Aquisição e análise das imagens (PET/CT e angiotomografia)	33
4.10 Análise estatística	35
5 ARTIGO: Atividade da doença em pacientes com arterite de Takayasu: avaliação do desempenho PET/CT e angiotomografia	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
7 PERSPECTIVAS	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXO A - Takayasu's Arteritis Damage Score (TADS)	69
APÊNDICE A - Instrumento de Coleta de Dados	70
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	72
APÊNDICE C - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	74

APRESENTAÇÃO

Este volume trata da Dissertação de Mestrado de projeto desenvolvido no Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais (PPG CASA-UFMG) nos anos de 2015-2018.

No presente estudo analisou-se o desempenho do PET/CT na avaliação da atividade de doença em pacientes com diagnóstico de arterite Takayasu.

A dissertação é apresentada na forma de artigo de acordo com o regulamento do PPG CASA-UFMG, e contém:

1. Antecedentes científicos sobre arterite de Takayasu, PET/CT e angiotomografia; justificativa da dissertação e objetivos
2. Métodos: descrição detalhada da metodologia utilizada na pesquisa.
3. Artigo original: contém introdução, metodologia, resultados, discussão, referências bibliográficas, tabelas e figuras.
4. Considerações finais: conclusões do estudo, limitações e perspectivas futuras.
5. Referências bibliográficas da dissertação.
6. Anexos e Apêndices.

1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.1 Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa crônica, que afeta grandes vasos, principalmente a aorta e seus ramos. Acomete principalmente mulheres jovens, numa proporção de nove mulheres para um homem. O início da doença tem seu pico na segunda e terceira décadas de vida e, raramente, surge após os 40 anos de idade. O período de tempo entre o início dos primeiros sintomas até o diagnóstico varia de dois a 36 meses, com média de 24 meses (Bryl *et al.*, 2012; Isobe, 2013). No estudo brasileiro, que avaliou 73 pacientes com AT, a média de idade ao diagnóstico foi 27 anos (Sato *et al.*, 1998).

A incidência de AT descrita na literatura apresenta variação de um a dois casos novos por milhão de habitantes por ano. Os casos são mais frequentes na Ásia e países do Leste Europeu, mas já foi descrita na maioria dos grupos étnicos e em diferentes regiões geográficas do planeta (Sato *et al.*, 1998).

A etiologia da AT permanece indefinida. Entretanto, a participação de agentes infecciosos no desenvolvimento da doença em indivíduos geneticamente predispostos tem sido amplamente estudada. A associação entre AT e tuberculose foi investigada em diversos estudos, apesar de não ter sido identificado micobactérias na parede dos vasos dos casos avaliados (Chauhan *et al.*, 2007). Aggarwal *et al.* (1996) demonstraram que proteínas de choque térmico (HSP) de micobactérias apresentam mimetismo molecular com HSP de humanos, que poderia justificar a ativação da autoimunidade na AT desencadeada por processo infeccioso (Arnaud *et al.*, 2009a).

A maior frequência da AT em algumas populações sugere a participação de genes de susceptibilidade à doença, que podem determinar significativa predisposição genética para a doença (Bryl *et al.*, 2012; Sato *et al.*, 1998). Alguns estudos demonstraram uma associação do antígeno leucocitário humano B52 (HLA-B52) com a doença (Cid *et al.*, 2009; Sahin *et al.*, 2012; Onen & Onen, 2017).

Na AT, a inflamação das grandes artérias é causada por uma reação autoimune mediada por células T, direcionada a componentes da parede do vaso. A alteração

patológica inicial é uma inflamação granulomatosa que se inicia a partir da *vasa vasorum* da adventícia vascular, invade a camada média, e em seguida compromete toda a parede do vaso. Subpopulações de linfócitos T CD4⁺ padrão T *helper* 1 (Th1) ativados produzem interferon-gama, que estimulam a formação dos granulomas e das células gigantes multinucleadas. A participação da interleucina 6 e das células Th17 na patogenia da doença, têm apresentado destaque na literatura recente. Nos estágios avançados a inflamação crônica evolui com neovascularização, fibrose da adventícia e proliferação das células musculares lisas intimaes. O espessamento concêntrico da parede vascular resulta em complicações como estenose arterial e oclusão, com isquemia de tecidos supridos pela artéria acometida (Sahin *et al.*, 2012; Onen & Onen, 2017).

O infiltrado inflamatório é composto por linfócitos *natural killer*, T *helper*, T citotóxicos e linfócitos T $\gamma\delta$, que liberam proteases com atividade direcionada para componentes elásticos da camada arterial, principalmente as metaloproteinases 2, 9 e 12. Essas proteases, quando ativadas, contribuem para o enfraquecimento da parede dos vasos, que submetidos a altas pressões (aorta torácica, abdominal) evoluem com dilatação vascular e formação de aneurismas (Sahin *et al.*, 2012; Onen & Onen, 2017).

A maioria dos pacientes com AT apresenta sintomas sistêmicos e/ou vasculares. Os sintomas sistêmicos, como perda de peso, fadiga, mal estar geral, sudorese noturna, febre, artralgia e mialgia, são inespecíficos, e podem estar ausentes em 60 a 80% dos casos (Bryl *et al.*, 2012). Os sintomas vasculares são mais comuns e dependem do vaso acometido. A aorta é o vaso mais frequentemente acometido, seguido pelas subclávias, carótidas comuns, e artérias renais. Dez a vinte por cento dos pacientes estão assintomáticos no momento do diagnóstico, sendo este suspeitado através de alterações vasculares encontradas no exame clínico (Sato *et al.*, 1998).

A manifestação clínica mais importante relacionada com acometimento vascular periférico é a presença de pulsos periféricos diminuídos ou ausentes, que podem estar associados a sintomas como claudicação intermitente, diferença de pressão arterial entre os membros e isquemia. Os sopros nas artérias carótidas, subclávias e abdominais são outros sinais que auxiliam o diagnóstico clínico desta condição (Isobe, 2013; Sato *et al.*, 1998).

A insuficiência aórtica, que resulta da dilatação da aorta ascendente e espessamento valvar, se manifesta em 30% dos pacientes. O envolvimento das artérias pulmonares é significativo, com frequência descrita que varia entre 14 e 56% dos casos. Geralmente o quadro é assintomático, sendo a hipertensão arterial pulmonar grave e a hemoptise maciça complicações extremamente raras. O comprometimento das artérias coronárias é descrito em 10% dos pacientes, e frequentemente evolui com lesões do óstio coronariano e pode complicar com quadro de insuficiência cardíaca (Bryl *et al.*, 2012; Sato *et al.*, 1998).

O acometimento de vasos renais pode causar complicações como insuficiência renal e hipertensão arterial de difícil controle. Em relação ao sistema nervoso central, o acometimento vascular pode causar tonteira, alteração visual, acidente vascular encefálico com sequelas neurológicas e limitações para atividades diárias (Bryl *et al.*, 2012; Isobe, 2013; Sato *et al.*, 1998; Chauhan *et al.*, 2007; Arnaud *et al.*, 2009a; Aggarwal *et al.*, 1996, Cid *et al.*, 2009; Sahin *et al.*, 2012; Onen & Akkoc, 2017).

O comprometimento ocular é frequente na AT, fato que justifica a necessidade de avaliação oftalmológica regular neste grupo de pacientes. No estudo de Peter *et al.*, em que avaliaram 61 pacientes com AT, a retinopatia de Takayasu foi observada em nove (15%), síndrome isquêmica ocular em quatro (7%) e retinopatia hipertensiva em 10 (16%) pacientes. A retinopatia se desenvolve por isquemia retiniana relacionada à oclusão de carótidas internas (Peter *et al.*, 2011).

Durante evolução da doença os pacientes com AT podem apresentar complicações isquêmicas de diversas regiões vasculares como ataque isquêmico transitório, acidente vascular encefálico, angina pectoris, infarto agudo do miocárdio e angina mesentérica. A insuficiência cardíaca pode ser complicação de várias manifestações da doença, como a insuficiência aórtica, hipertensão arterial e insuficiência coronariana (Bryl *et al.*, 2012; Isobe, 2013; Sato *et al.*, 1998; Chauhan *et al.*, 2007; Arnaud *et al.*, 2009a; Aggarwal *et al.*, 1996, Cid *et al.*, 2009; Sahin *et al.*, 2012; Onen & Akkoc, 2017).

As complicações graves provocadas pelo acometimento vascular, como perda visual, insuficiência renal, hipertensão arterial de difícil controle, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva são responsáveis pela morbimortalidade

dos pacientes. Setenta e quatro por cento dos pacientes com AT têm comprometimento de suas atividades de vida diária, e 23% ficam desempregados devido à doença (Bryl *et al.*, 2012). De acordo com Andrews *et al.* (2004), a taxa de sobrevivência em cinco anos da doença é de 65%, enquanto Maffei *et al.* (2006) descreveram essa mesma taxa de 91% e taxa de 84% de sobrevivência em 10 anos.

O diagnóstico de AT se baseia na presença de manifestações clínicas compatíveis, associadas a confirmação das alterações vasculares como hipertrofia concêntrica da parede arterial, estenose, oclusão, dilatação, ou aneurisma da aorta e seus ramos principais, por algum método de imagem, após exclusão de outras causas de doença aórtica (Andrews *et al.*, 2004; Maffei *et al.*, 2006; Hata *et al.*, 1996).

De acordo com os critérios angiográficos, existem seis formas de acometimento vascular na AT: Tipo I: com acometimento primário dos ramos do arco aórtico; Tipo II: aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos; Tipo IIb: aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos, e aorta torácica descendente; Tipo III: Aorta descendente, aorta abdominal, ou artéria renal; Tipo IV: apenas a aorta abdominal ou artéria renal; e Tipo V: combinação de IIb e IV (Hata *et al.*, 1996) (Figura 1).

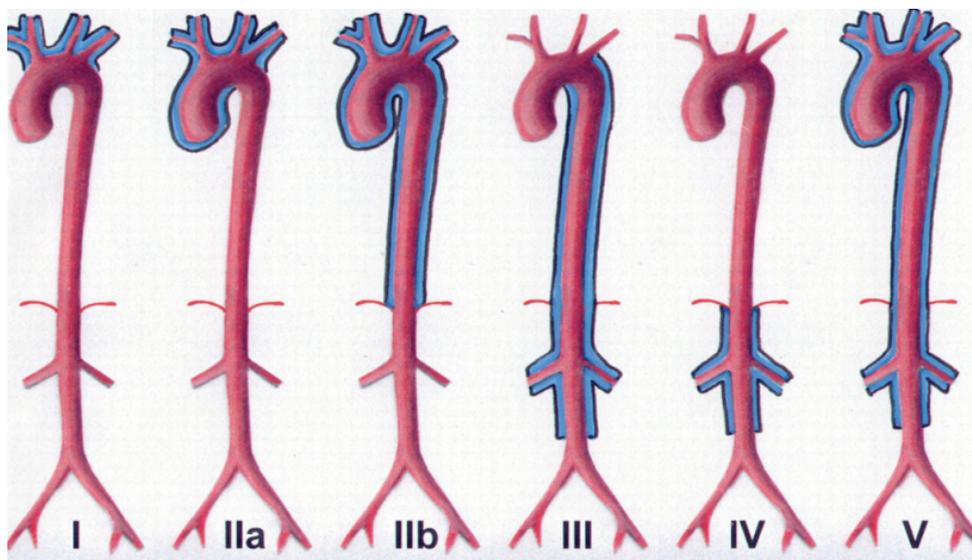


Figura 1: Formas de acometimento vascular na arterite de Takayasu.

Fonte: Nastri *et al.* (2004).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR), em 1990, propôs os critérios de classificação para a doença, baseados nos sintomas sistêmicos e nas alterações

vasculares (Quadro 1). Esses critérios apresentam sensibilidade de 90,5% e especificidade de 97,8%, sendo necessária a presença de pelo menos três dos seis critérios definidos, para a classificação adequada (Arend *et al.*, 1990; de Souza & de Carvalho, 2014). O corte de idade abaixo de 40 anos e a falta de avaliação de desempenho no diagnóstico diferencial com outras vasculites e condições como aterosclerose, representam importantes limitações desse critério (Arend *et al.*, 1990; de Souza & de Carvalho, 2014).

Quadro 1: Critérios de classificação do ACR para arterite de Takayasu (1990).

Critérios
Idade de início da doença < 40 anos. Claudicação das extremidades. Diminuição do pulso da artéria braquial. Diferença de pressão arterial > 10 mmHg, nos membros superiores. Sopros na artéria subclávia ou na aorta. Alterações arteriográficas típicas.

Fonte: Arend *et al.* (1990).

Em 1988, Ishikawa propôs os primeiros critérios para o diagnóstico da doença (Bryl *et al.*, 2012), que foram modificados por Sharma *et al.* (1996). Estes critérios apresentam sensibilidade de 92,5% e especificidade de 95%. O paciente que preencher dois critérios maiores; ou um critério maior e dois critérios menores; ou quatro critérios menores, apresenta alta probabilidade para diagnóstico de AT (Quadro 2) (de Souza & de Carvalho, 2014; Sharma *et al.*, 1996).

Quadro 2: Critérios diagnósticos de Ishikawa para arterite de Takayasu, modificados por Sharma *et al.*

Critérios diagnósticos	
Três critérios maiores	Lesão da porção média da artéria subclávia esquerda. Lesão da porção média da artéria subclávia direita. Sinais e sintomas característicos com pelo menos um mês de duração.
Dez critérios menores	VHS elevada. Carotidínea. Hipertensão arterial. Regurgitação aórtica ou ectasia do anel aórtico. Lesão de artéria pulmonar. Lesão da porção média da carótida comum esquerda. Lesão do tronco braquiocefálico distal. Lesão da aorta torácica descendente. Lesão da aorta abdominal. Lesão de artéria coronariana.

Fonte: Sharma *et al.* (1996)

O diagnóstico diferencial da AT com aterosclerose, frequentemente, representa um desafio, mas a faixa etária mais avançada, a presença de fatores de risco, e a ausência de sintomas sistêmicos e laboratoriais inflamatórios, auxiliam na definição do quadro. Merece grande destaque o diagnóstico diferencial com a aortite sífilítica, considerando a grande frequência de sífilis na população em geral. Condições sistêmicas que acometem os grandes vasos, como a doença relacionada à IgG4, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet e doença de Cogan, também devem ser incluídas. Outros importantes diagnósticos diferenciais são: displasia fibromuscular, coarctação da aorta, aortite isolada, síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz e síndrome de Ehlers Danlos vascular (de Souza & de Carvalho, 2014).

Os glicocorticoides permanecem como terapia de primeira linha para o tratamento dos pacientes com doença em atividade. Recomenda-se a prednisona, na dose inicial de 0,5-1,0 mg/kg/dia, por quatro semanas, seguida de desmame progressivo. Com base na alta frequência de recidivas, durante a redução dos glicocorticoides, os agentes imunossupressores devem ser incluídos no tratamento, destacando-se o metotrexato, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, a leflunomida, e a ciclofosfamida (Arend *et al.*, 1990). Recentemente, agentes biológicos, como os antagonistas do TNF- α , o tocilizumabe e o rituximabe, têm sido indicados, com boa resposta, para os casos graves ou refratários (de Souza & de Carvalho, 2014).

1.2 Avaliação de atividade de doença na arterite de Takayasu

A AT possui um padrão de evolução caracterizado por períodos de recidivas e de remissão, e o desenvolvimento de novas lesões, em novos territórios vasculares, é indicativo de atividade da doença. O conceito de remissão não é claro e na prática é difícil determinar se de fato a doença está inativa (de Souza & de Carvalho, 2014; Johnston *et al.*, 2002). Pacientes classificados como inativos podem apresentar anormalidades em angiografias seriadas, e alterações histológicas sugestivas de vasculite ativa, identificadas em artérias de pacientes submetidos à revascularização, mesmo com tratamento imunossupressor (Mukhtyar *et al.*, 2009; Nakaoka *et al.*, 2018; Webb *et al.*, 2004).

O acompanhamento da atividade da doença representa um grande desafio, pois as alterações inflamatórias nos vasos se associam com critérios clínicos e laboratoriais em, somente, 50% dos casos. Quarenta e cinco por cento dos pacientes classificados como inativos apresentam alterações histológicas de inflamação arterial ativa (Arnaud, 2009b).

Até o momento, não existe nenhum biomarcador específico para o diagnóstico e acompanhamento de atividade da doença dos pacientes com AT. Os exames identificam a presença de processo inflamatório, como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose e trombocitose. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são indicados para acompanhamento de atividade, embora sejam pouco específicos e pouco sensíveis (de Souza; de Carvalho, 2014).

Estudos demonstraram que algumas endopeptidases como a *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) e a interleucina 6 (IL-6) estão aumentadas em pacientes com AT, com maior sensibilidade e especificidade para diagnosticar atividade do que o VHS e PCR, principalmente naqueles com a doença em atividade (Alibaz-Oner & Aydin, 2009; Direskeneli *et al.*, 2011; Ishihara *et al.*, 2013). As MMP são uma família de endopeptidases capazes de realizar digestão enzimática da membrana basal subendotelial e outros componentes da matriz extracelular. Ishihara *et al.* (2013) mostraram a importância para diagnóstico de atividade da *matrix metalloproteinase 3* (MMP-3), MMP-9, pentraxina 3 (PTX3), sendo a última mais específica (Tombetti *et al.*; 2014). A PTX3 pertence à família das pentraxinas longas e é produzida localmente pelas células endoteliais, macrófagos e neutrófilos, em resposta a sinais pró-inflamatórios. Tombetti *et al.* (2014) também avaliaram a importância da PTX3 no acompanhamento de pacientes com arterite de Takayasu. Nesse estudo, a PTX3 teve associação com espessamento neointimal, não apresentou concentração sérica com doses variáveis de corticoide, com especificidade, sensibilidade de 94% e 82% respectivamente (Tombetti *et al.*; 2014). Entre os biomarcadores estudados para avaliação de atividade clínica da doença, a PTX3 parece ser a mais promissora, embora mais estudos de validação e comparação em relação ao VHS e PCR são necessários.

A partir de 1994 vários de avaliação de atividade de doença foram construídos com o objetivo de direcionar o tratamento nos pacientes com AT. Os mais utilizados são os critérios do *National Institute of Health* (NIH) (Kerr *et al.*, 1994), os critérios modificados do NIH (Kerr, 1995) e o *Indian Takayasu's Arteritis Score* (ITAS2010) (Misra *et al.*, 2013). O NIH propôs critérios clínicos associados a reagentes de fase aguda e exame de imagem para o acompanhamento de atividade da doença (Kerr *et al.*, 1994) (Quadro 3). Este estudo demonstrou que nos pacientes em que se aplicavam os critérios, 50% apresentavam atividade da doença. Em 2004, os critérios de atividade de doença do NIH foram modificados conforme descrito no Quadro 4 (Kerr, 1995).

Quadro 3: Critérios do *National Institute of Health* para avaliação de atividade de doença, na arterite de Takayasu.

Critérios
Queixas sistêmicas, incluindo febre, e queixas musculoesqueléticas (na ausência de outras causas identificadas). Elevação da velocidade de hemossedimentação. Manifestações de isquemia ou inflamação vascular (claudicação; diminuição ou ausência de pulso; sopro; dor na topografia de grandes vasos, como a carotídea; ou assimetria de pressão arterial nos membros superiores, nos membros inferiores, ou em ambos). Novas alterações arteriográficas.

Notas: Considerar atividade na presença de dois ou mais parâmetros.

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Quadro 4: Critérios modificados do *National Institutes of Health* para avaliar atividade de doença na arterite de Takayasu

Critérios
Nova carotídea ou dor em trajeto de grandes artérias Episódios transitórios de isquemia não atribuíveis a outras causas Novo sopro ou nova assimetria de pulso ou de pressão arterial Febre na ausência de infecção Elevação reprodutível da velocidade de hemossedimentação pelo método de Westergreen

Notas: Considerar atividade de doença na presença de dois ou mais dos cinco parâmetros.

Fonte: Dados compilados pelo autor.

O *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), usado para acompanhamento de atividade em vasculites de médio e pequeno calibre, não se mostrou eficaz no acompanhamento das arterites de grandes vasos, entre elas, AT (Misra *et al.*, 2013).

O ITAS2010 é uma versão do BVAS desenvolvida para pacientes com AT, avalia apenas seis sistemas (peso maior nos itens vasculares) e apresenta escore máximo de 51. O ITAS2010-A incorporou os reagentes de fase aguda, como VHS e PCR,

com o objetivo de melhorar o desempenho na avaliação de atividade de doença (Misra *et al.*, 2013).

Portanto, considerando a baixa eficácia dos critérios clínicos e laboratoriais para avaliação de atividade da doença nos pacientes com AT, é fundamental a identificação de métodos de imagens apropriados para esse acompanhamento, visando instituição de tratamento precoce e redução do desenvolvimento de lesões graves e irreversíveis nos vasos. Vários métodos de imagem têm sido utilizados para auxiliar a avaliação de atividade dos pacientes com AT, todos com vantagens e desvantagens.

A arteriografia era considerada o melhor método para diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com arterite de Takayasu antes do avanço dos métodos de imagem. Arteriografia é capaz de avaliar as dimensões do lúmen e medir a pressão central do vaso em casos em que não é possível medir a pressão arterial periférica por acometimento vascular (Bryl *et al.*, 2012; Isobe, 2013). Porém, além de ser um método invasivo, expõe o paciente a altos níveis de radiação e ao risco de tromboembolismo. Vale salientar que a arteriografia detecta apenas alterações crônicas do lúmen do vaso, como estenoses e/ou aneurismas, não avaliando o processo inflamatório precoce que atinge a parede do vaso (Johnston *et al.*, 2002; Hoffman, 1996).

A ressonância magnética (RM) com gadolínio é um outro método útil para o diagnóstico da doença, com sensibilidade e especificidade próximos de 100% (Lee *et al.*, 2009; Jiang *et al.*, 2012; Yamada *et al.*, 2000; Pipitone *et al.*, 2008). Recentemente tem sido utilizado para acompanhamento de atividade de doença por meio da avaliação de edema e espessamento na parede dos vasos. No estudo de Yamada *et al.* (2000), pacientes com AT considerados ativos clinicamente foram submetidos a tratamento por um período seis meses. Durante acompanhamento periódico por RM das lesões vasculares, não houve melhora do edema de parede em relação ao identificado previamente ao tratamento (Yamada *et al.*, 2000). De acordo com Pipitone *et al.* (2008), edema da parede do vaso nem sempre se encontra associado com progressão da doença, pois alguns pacientes apresentam progressão vascular sem a presença do edema. Sun *et al.* (2016) mostraram diferença em relação a captação tardia do contraste na parede vascular, em

ponderações T1 e atividade de doença (Sun *et al.*, 2016). Porém, há dúvidas se essa captação poderia corresponder a uma angiogênese (Jiang *et al.*, 2012). A RM tem desvantagens como baixa resolução para ramos arteriais menores, superestima lesões estenóticas, não identifica calcificação na parede do vaso e demanda maior tempo para sua realização (Sun *et al.*, 2016; Eshet *et al.*, 2011; Tso *et al.*, 2002).

O ultrassom modo B com Doppler colorido é um método diagnóstico sensível, não invasivo, reprodutível, e de custo acessível para a avaliação da anatomia vascular e alterações hemodinâmicas. É capaz de identificar espessamento circunferencial homogêneo dos vasos, obstruções, dilatações, alterações na velocidade de fluxo e nos padrões de fluxo em regiões estenóticas e pós estenóticas dos vasos acometidos. Pode auxiliar na identificação de alterações milimétricas no espessamento da parede vascular, principalmente das artérias carótidas e subclávias. As grandes desvantagens deste método são a limitação para avaliar vasos profundos e intratorácicos e ser examinador dependente (Sinha *et al.*, 2013).

A angiotomografia é um método interessante para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com AT, pois avalia a anatomia do vaso, espessamento de sua parede, atividade baseado na presença do sinal do duplo halo (anel interno de baixa captação(edema) na topografia da camada íntima e anel externo de alta captação correspondendo a inflamação das camadas média e adventícia) e acompanhamento em vários estágios da doença. Estudos sugerem que uma aortite bem definida seria aquela cujo espessamento da parede da aorta seria maior que 2 mm com ou sem o sinal do duplo halo. A aortite é considerada provável se o espessamento for maior que 2 mm, porém não concêntrico. Em relação aos ramos aórticos como subclávia, vasos mesentéricos e carótidas, são classificados com atividade vascular, se apresentarem espessamento concêntrico maior que 1 mm com ou sem sinal de duplo halo (Prieto-González, 2012; Marie *et al.* 2009; Kim *et al.*, 2009). No entanto, a necessidade de meio iodado pode impedir a realização em alguns pacientes como os renais crônicos e a exposição à radiação ionizante, principalmente para acompanhamento em pacientes jovens, podem dificultar a realização desse método, de forma seriada.

A tomografia por emissão de pósitrons utilizando o radiofármaco fluordeoxiglicose-18F associado com a tomografia computadorizada (PET/CT) tem

sido utilizado em pacientes com vasculites de grandes vasos devido a sua capacidade de detectar atividade metabólica celular. Além de ser pouco invasivo, o exame é capaz de fornecer imagens de corpo inteiro, com visão global da captação dos grandes vasos (maior que 5 mm). Os estudos realizados com PET/CT mostraram ser um método promissor no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com arterite de Takayasu (Andrews *et al.*, 2004; Arnaud *et al.*, 2009b). Porém são estudos com casuística pequena e os critérios de atividade usados como referência para comparação com PET/CT são muito variáveis, o que dificulta a realização de uma análise comparativa dos mesmos (Walter *et al.*, 2005).

Revisão sistemática da literatura mostrou que o PET/CT é capaz de detectar atividade inflamatória em grandes artérias dos pacientes com arterite de células gigantes e com biópsia de artéria temporal negativa, bem como, naqueles com critérios isolados de polimialgia reumática (Lee *et al.*, 2012).

Estudo retrospectivo avaliou a associação da escala visual do PET/CT com os critérios de atividade do NIH e com valores do VHS e PCR em 38 pacientes com diagnóstico de AT. O PET/CT quando comparado com os critérios NIH teve sensibilidade de 78% e especificidade de 87% para detectar atividade de doença. Os valores do VHS e PCR foram maiores nos pacientes que apresentaram captação significativa no PET/CT. Os autores discutiram que apesar da especificidade do PET/CT ter sido alta nesse estudo, os resultados foram comparados com os critérios do NIH, que possui baixa sensibilidade para detecção de doença ativa. Concluíram, portanto, que há necessidade de mais estudos nessa área utilizando outros métodos como referência (Lee *et al.*, 2012). Tezuka *et al.* (2012) também demonstraram boa associação do PET/CT com os critérios de atividade NIH e recomendaram a realização do exame para avaliação da atividade da doença.

Walter *et al.* (2005) avaliaram 26 pacientes com diagnóstico de vasculite de grandes vasos, sendo 20 com arterite de células gigantes e seis com arterite de Takayasu. O PET/CT apresentou alta atividade metabólica celular nos vasos dos pacientes com níveis séricos aumentados do VHS e PCR. Recomendaram, então, que o exame devesse ser realizado em pacientes com suspeita de doença ativa e na suspensão do tratamento imunossupressor (Walter *et al.*, 2005). Contradizendo estes resultados, Arnaud *et al.* (2009b) não encontraram associação entre a intensidade

de captação do PET/CT e atividade clínica, edema e/ou espessamento da parede vascular identificado nos exames de RM com gadolínio e reagentes de fase aguda ao estudar 28 pacientes com AT.

Cheng *et al.* (2013) elaboraram uma metanálise em que apenas sete estudos foram incluídos por terem relevância estatística. Nesta metanálise, o PET teve especificidade e sensibilidade moderada para acompanhamento de atividade da doença nos pacientes com AT. Porém os autores enfatizaram que os trabalhos incluídos foram pequenos e que mais estudos são necessários (Cheng *et al.*, 2013). Webb *et al.* (2004) realizaram 28 PET/CT em 18 pacientes com diagnóstico confirmado de AT para acompanhamento de atividade da doença. Os autores determinaram o desempenho do PET/CT na avaliação de atividade da doença utilizando uma avaliação combinada como padrão de referência que incluiu critérios clínicos, reagentes de fase aguda e critérios de atividade angiográfica e de outras modalidades de imagem como RM e antirressonância quando a angiografia era negativa. Nessa análise encontraram uma sensibilidade de 92%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 85% para o PET/CT em relação a avaliação combinada.

Em um estudo controlado, Lehmann *et al.* (2011) estudaram exames PET/CT (iniciais e durante recidiva de doença) de 20 pacientes com AT e arterite de células gigantes, comparados com 20 controles, para avaliarem atividade de doença. Aferiram escala visual de intensidade de captação e valor de captação padronizado máximo [*maximum standardized uptake value (SUVmáx)*] de aorta e subclávia dos pacientes. Encontraram uma sensibilidade de 65% e especificidade de 80 % para escala visual e sensibilidade 90% e especificidade de 45% para SUVmáx quando comparados com vasos dos controles.

Uma metanálise do manejo do PET/CT em pacientes com AT, avaliou 78 pacientes de quatro estudos. A análise visual foi comum em todos os estudos e somente dois utilizaram a análise semiquantitativa (SUVmáx) do PET/CT. A escala visual apresentou correlação com critérios clínicos (NIH) ($p < 0,001$), VHS e PCR ($p < 0,004$). Captações moderadas a altas foram visualizadas em 67% dos pacientes considerados inativos e em 88% dos considerados ativos. Já análise semiquantitativa apresentou correlação com critérios clínicos ($p < 0,001$), VHS

($p < 0,02$) e PCR ($p < 0,0006$). O estudo concluiu que ao se comparar o PET/CT com o NIH, o exame de imagem apresentou sensibilidade de 84% [0.73; 0.92], especificidade de 84% [0.73; 0.92] e área abaixo da curva ROC de 0.91 (Soussan *et al.*, 2015). O sumário dos estudos pode ser visto na Quadro 5.

A AT é uma doença de grande impacto na população, com altas taxas de morbidade. A investigação de novos métodos de imagem e o reconhecimento de marcadores inflamatórios podem melhorar o conhecimento do perfil dessa doença e no manejo dos pacientes. Assim, a imagem molecular obtida por meio do PET/CT poderá auxiliar em melhor avaliação desses pacientes (Kobayashi *et al.*, 2005; Hoffman & Ahmed, 1998).

Quadro 5: Sumário dos estudos que avaliaram o desempenho dos exames de imagem na avaliação de atividade de doença em pacientes com arterite de Takayasu, pelos critérios diagnósticos da American College of Rheumatology.

Autor	Número pacientes	Controle	Metodo imagem estudado	Parâmetros radiológicos para avaliação de inflamação	Método imagem comparativo	Critério clínico
Kobayash <i>et al.</i> (2005)	14	sim	PET [§]	AV [#] /SQ ^{&}		NIH ^π
Andrews <i>et al.</i> (2004)	6	não	PET	AV		NIH
Webb <i>et al.</i> (2004)	18	não	PET	AV		NIH
Lee <i>et al.</i> (2009)	32	não	PET/CT	AV		NIH
Arnaud <i>et al.</i> (2009b)	28	nao	PET	AV/SQ	RM	NIH
Lee <i>et al.</i> (2012)	38	não	PET	AV/SQ		NIH
Tezuka <i>et al.</i> (2012)	39	sim	PET/CT	SQ (SUVmáx/VCI Smean>2.1)		NIH
Pipitone <i>et al.</i> (2008)	Update	-	RM , AngioTC ^Ω , PET	-	-	NIH
Kim <i>et al.</i> (2007)	18	nao	AngioTC	DA ^μ , Espessamento	-	Provas inflamatórias
Chung <i>et al.</i> (2007)	85	não	AngioTC	DA, Espessamento	-	VHS

Legenda: § Tomografia computadorizada por emissão de positrons, # Escala visual, & semiquantitativa, π *National Institute of Health*, ^μ Duplo Halo, Ressonancia magnética
^Ω Angiotomografia.

Fonte: Dados compilados pelo autor.

2 JUSTIFICATIVA

Os pacientes com AT apresentam um padrão de evolução da doença caracterizado por períodos de recidivas intercalados com remissões, que resultam no desenvolvimento de novas lesões em novos territórios vasculares, caracterizando atividade da doença (Peter *et al.*, 2011; Lehmann *et al.*, 2011). Entretanto, na prática clínica, definir se um paciente com AT encontra-se com a doença ativa ou em remissão representa um grande desafio. A dificuldade na definição de atividade da doença na AT é resultado da dissociação clínico, laboratorial e histopatológica que esta condição determina. No estudo de Lagneau *et al.* (1987), 45% das pacientes consideradas inativas na avaliação clínica, apresentaram atividade inflamatória vascular no estudo histológico da parede dos vasos.

As manifestações clínicas também não apresentam associação com reagentes de fase aguda em 50% dos casos (Kerr *et al.*, 1994). Apesar das manifestações clínicas, como claudicação de membros e sopros novos, e parâmetros laboratoriais, serem rotineiramente utilizados na avaliação de atividade de doença, são métodos pouco sensíveis e podem não estar presentes na fase inicial da atividade da doença (Maffei *et al.*, 2006). Outra grande dificuldade no acompanhamento desses pacientes é a diferenciação entre sintomas causados pela atividade e sintomas causados pelo dano vascular crônico da doença (Johnston *et al.*, 2002).

O diagnóstico de AT geralmente é realizado na fase de sequelas pós-inflamatórias irreversíveis, como estreitamento, estenose ou aneurisma de grandes vasos, que dificulta o tratamento precoce da inflamação, antes que ocorra dano permanente. Atualmente, a detecção precoce da inflamação na parede arterial e início do tratamento antes que ocorram mudanças estruturais irreversíveis tornou-se prioridade na abordagem do paciente com AT. Portanto, é fundamental a investigação de métodos de imagem que apresentem bom desempenho no diagnóstico precoce de inflamação do vaso e no acompanhamento de atividade da doença na AT.

O papel dos exames de imagem no diagnóstico da AT é bem definido, mas em relação à avaliação de atividade de doença os resultados são duvidosos e contraditórios. Alguns estudos demonstraram associação entre o edema da parede

vascular e realce pelo contraste visto na RNM com gadolínio, com atividade de doença na AT (Jiang *et al.*, 2016; Kobayashi *et al.*, 2012) enquanto outros estudos não identificaram diferenças nas alterações da RNM nas fases de atividade e de remissão da doença (Yamada *et al.*, 2000; Pipitone *et al.*, 2008). A RNM com gadolínio também mostrou baixa concordância com o desenvolvimento de novas lesões, porque a presença de edema em parede de vaso, alteração indicativa de possível atividade, também pode estar presente na fase remodelação da parede vascular (Misra *et al.*, 2013; Hoffman & Ahmed, 1998). A angiotomografia, além de avaliar lesões do lúmen arterial como estenose e aneurisma, também avalia a espessura da parede do vaso, um sinal de atividade inflamatória, entretanto, são poucos estudos e com casuística pequena (Sinha *et al.*, 2013; Lagneau *et al.*, 1987; Kato *et al.*, 2015). O PET/CT, além de ser um exame pouco invasivo, é capaz de fornecer imagens de corpo inteiro, com visão global da captação de grandes vasos (maiores que 5 mm) e de detectar lesões em sua fase pré-estenótica. Os estudos realizados com PET/CT mostraram ser um método promissor no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com AT (Bryl *et al.*, 2012; Nakaoka *et al.*, 2018; Tezuka *et al.*, 2012; Cheng *et al.*, 2013). Porém, são estudos com casuística pequena e os critérios de atividade da AT usados como referência na avaliação do desempenho do PET/CT são muito variáveis, que dificulta a realização de uma análise comparativa dos mesmos.

No ambulatório de vasculites do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG acompanhamos cerca de 30 pacientes com diagnóstico de AT. Na abordagem destes pacientes encontramos as mesmas dificuldades da literatura em determinar atividade da doença e definir necessidade de mudança terapêutica. Este projeto foi elaborado na tentativa de identificarmos um melhor método diagnóstico que identifique precocemente atividade da doença nessas pacientes, possibilitando intervenção adequada, antes do desenvolvimento de lesões vasculares irreversíveis que resultam em alta morbidade e mortalidade.

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivo geral*

Determinar o desempenho do PET/CT na avaliação de atividade da doença em pacientes com arterite de Takayasu utilizando o critério clínico, laboratorial e as alterações vasculares identificadas na angiotomografia como o padrão de referência.

3.2 *Objetivos secundários*

- Estudar a associação das alterações observadas no PET/CT e na angiotomografia com o critérios de atividade clínico e laboratorial dos pacientes selecionados para o estudo.
- Estudar a associação das alterações vasculares identificadas na angiotomografia com os achados da atividade inflamatória vascular observados na avaliação pelo PET/CT dos pacientes selecionados para o estudo.

4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de Teste Diagnóstico para avaliação de desempenho do exame PET/CT na determinação da atividade da doença em pacientes com AT.

4.2 População do estudo

No período de janeiro de 2014 a janeiro de 2015 foram convidados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de AT, classificados de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 (Nakaoka *et al.*, 2018) e regularmente acompanhadas no ambulatório de Vasculites do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes foram selecionados, de forma consecutiva, conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG (Processo nº 32148014.0.0000.5149).

4.3 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos, no momento da coleta de dados.
- Diagnóstico de AT (três ou mais dos seis critérios de classificação ACR-1990 (Peter *et al.*, 2011; Norgren *et al.*, 2007).
- Entender o estudo e concordar em participar dele (ler e entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e dar seu consentimento por escrito na participação do estudo) (Apêndice 2).

4.4 Critérios de exclusão

- Pacientes gestantes.
- Pacientes com Diabetes mellitus descompensado.
- Pacientes com contra indicação ao uso de contraste iodado.
- Pacientes com histórico de neoplasia nos últimos cinco anos.

4.5 Amostra do estudo

Trata-se de uma amostra de conveniência. Inicialmente, 20 pacientes com AT aceitaram participar do estudo. Após realização dos exames de imagem, uma paciente foi excluída da amostra devido atraso na aquisição da imagem da angiotomografia. Portanto, foram estudados 19 indivíduos com AT.

4.6 Avaliação clínica e laboratorial

Os dados demográficos, clínicos e do tratamento (Apêndice A) foram coletados durante a consulta de rotina por um médico com experiência no manejo de pacientes com AT (FFS) e por meio de avaliação retrospectiva do prontuário médico. Os dados prévios relativos aos exames de imagem também foram obtidos na pesquisa em registros médicos.

Todos os pacientes foram avaliados em relação à extensão da doença e presença de complicações como aneurismas, dilatações, estreitamentos e oclusões vasculares por meio do exame clínico, classificação angiográfica e de outros métodos de imagem como duplex arterial, angiotomografia e RM previamente realizados pelos pacientes.

Além disso, foram coletadas informações sobre eventos isquêmicos prévios, de acordo com os critérios definidos na literatura (Arnaud *et al.*, 2009b; Khandelwal *et al.*, 2011; Chung *et al.*, 2007), procedimentos cirúrgicos vasculares prévios, como angioplastia com ou sem implantação de *stent* e cirurgia de revascularização.

Os dados demográficos, clínicos e do tratamento (Apêndice 1) foram coletados durante a consulta de rotina.

4.7 Avaliação de atividade da doença e dano

No momento da realização dos exames de imagem os pacientes foram avaliados em relação a atividade da doença conforme os critérios de atividade clínico e laboratorial. De acordo com os critérios descritos abaixo os pacientes foram classificados como (Arraes *et al.*, 2015; Grayson *et al.*, 2018):

- Atividade clínica: caso os pacientes apresentassem o aparecimento ou exacerbação de um ou mais dos seguintes critérios, após exclusão de outras causas que justificassem os sintomas como infecções e alergias.
- Manifestação sistêmica objetiva como febre.
- Manifestações de isquemia ou inflamação vascular (claudicação de membros, diminuição ou ausência de pulso, sopro, dor sobre grandes vasos, como a carotídea, ou pressão arterial assimétrica nos membros superiores ou membros inferiores ou em ambos).
- Manifestação sistêmica subjetiva como fadiga crônica ou mialgia, na ausência de sintomas clínicos de isquemia, não foram considerados evidência de doença ativa.
- Atividade laboratorial: caso os pacientes apresentassem aumento dos valores dos reagentes de fase aguda (VHS maior ou igual 40 mm/h e/ou PCR maior ou igual a 10 mg/L), na ausência de manifestação sistêmica ou de isquemia ou inflamação vascular.
- Atividade clínico-laboratorial: caso os pacientes apresentassem critério clínico e/ou laboratorial.
- Remissão: foi definido como ausência de qualquer sintoma clínico atribuído a vasculite e reagentes de fase aguda dentro dos valores de referência.

Para a medida dos danos cumulados irreversíveis causados pela arterite de Takayasu e complicações do tratamento, foi utilizado o índice TADS (Nakagomi & Jayne, 2016) (Anexo 2).

4.8 Avaliação laboratorial

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados conforme a rotina de atendimento dos pacientes com AT, e de acordo com as técnicas padronizadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG: hemograma completo, glicose em jejum, creatinina, bem como os reagentes de fase aguda VHS e PCR quantitativa. Foram considerados elegíveis para o estudo exames realizados até três meses antes da captação das imagens do PET/CT, desde que não houvesse

alteração do tratamento no período. O valor de referência definido para o VHS foi de 0 a 20 mm/hora e para o PCR de 0 a 5 mg/litro.

Na data da realização dos exames de imagem foram coletados 10 ml de sangue por punção venosa periférica para análise posterior das citocinas, endopeptidases (metaloproteinases), glicoproteínas inflamatórias de fase aguda (pentraxinas) e PCR ultrasensível. O plasma obtido foi aliquoteado e armazenado a -80°.

4.9 Aquisição e análise das imagens (PET/CT e angiotomografia)

A atividade inflamatória nos pacientes foi medida utilizando PET/CT. Os indivíduos foram avaliados no período da manhã após o jejum de pelo menos seis horas.

¹⁸F-FDG (3,7 MBq/kg) foi administrado por via intravenosa. Uma hora após a administração de ¹⁸F-FDG, foi realizada uma PET/CT de corpo inteiro utilizando um sistema dedicado de PET/CT Discovery PET/CT 600 (GE Healthcare, Milwaukee, EUA). Tomografia computadorizada de baixa dose sem realce de contraste foi realizada primeiramente e usada para correção de atenuação e fusão de imagens anatômicas (90 kV, 10-120 mAs (smart mA) com espessura de seção de 3,75 mm).

As imagens PET foram reconstruídas em uma matriz de 192 x 192, utilizando um algoritmo semelhante ao Maximização de Expectativa de Subconjuntos Ordenados (OSEM), com duas iterações e 24 subconjuntos. A captação de ¹⁸F-FDG foi medida semi-quantitativamente como a SUV máxima (SUV_{máx}), definida como a concentração de radioatividade tecidual dividida pela dose de injeção por massa corporal magra (LBM) ou peso corporal (BW), usando um sistema dedicado de estação de trabalho PET/CT (Xeleris (GE Healthcare). Utilizou-se o valor máximo encontrado para minimizar os efeitos de volume parcial, aumentando, assim, a reprodutibilidade das aferições. Essa metodologia permitiu a melhor caracterização das áreas de interesse.

As análises das áreas de aumento da concentração do marcador foram realizadas quantitativamente através do valor de captação padronizado máximo [maximum *standardized uptake value (SUV_{máx})*], no plano axial (Norgren *et al.*, 2007) conforme a equação abaixo (Equação 1).

Simultaneamente, os pacientes foram submetidos a uma angiotomografia de aorta torácica e seus ramos e aorta abdominal e seus ramos. As imagens foram analisadas por dois médicos nucleares independentes e cegos para as condições clínicas e histológicas dos pacientes. Um deles especialista em imagem vascular. Em caso de desacordo entre os laudos, a interpretação final foi determinada por um consenso entre os dois médicos, após uma nova reavaliação das imagens. Foi então obtido um valor kappa 1,0.

A análise visual foi realizada em 16 regiões: arco aórtico, aorta ascendente, carótidas comuns direita e esquerda, subclávia direita e esquerda, tronco braquiocefálico, aorta torácica descendente, aorta torácica descendente, tronco celíaco, artérias mesentéricas superior e inferior, artérias reais direita e esquerda e ilíacas direita e esquerda.

Foram usados três parâmetros para mensurar os valores de captação do PET/CT: análise visual com classificação semiquantitativa, intensidade de captação do SUV e SUV_{máx}.

A análise visual com classificação semiquantitativa é uma medida de atividade do PET/CT. Foi considerado grau 0 os casos sem captação, grau 1 com captação menor que o fígado, grau 2 com captação igual ao fígado e grau 3 com captação maior que o fígado. Pacientes com captação maior ou igual a dois em algum dos vasos estudados foram classificados com atividade vascular ao PET/CT.

Para uma análise quantitativa, o SUV_{máx} foi avaliado para cada uma das artérias estudadas, bem como a intensidade de captação do SUV.

A análise da intensidade de captação do SUV [razão do SUV de uma região de interesse (ROI) vascular pelo SUV_{médio} do fígado] foi realizada com o objetivo de minimizar o efeito do tempo desde a injeção do radioisótopo até a aquisição das imagens e reduzir a interferência dos níveis séricos de glicose.

Na avaliação da angiotomografia foram descritas alterações relacionadas com atividade vascular como espessamento da parede arterial e sinal do duplo halo. O sinal do duplo halo representa o padrão tardio de captação vascular pós contraste, mostrando uma imagem de captação na camada adventícia e outra na íntima dos

vasos (Thygesen *et al.*, 2012; Sacco *et al.*, 2013). A imagem de espessamento maior ou igual a 2 mm em grandes vasos como aorta abdominal e torácica e maior ou igual a 1 mm para suas tributárias, foi considerado como atividade vascular pela angiotomografia (Marie *et al.*, 2009; Nabi & Zubeldia, 2002; Vaidehi *et al.*, 2013).

$$SUV_{max} = \frac{\text{Atividade área interesse (mCi/mL)}}{\text{Atividade administrada (mCi)} / \text{peso corporal (kg)}} \quad \text{Equação 1}$$

A avaliação dos critérios clínicos a coleta do soro para posterior análise do PCR e citocinas foram realizados no mesmo dia dos exames de imagem (PET/CT e a angiotomografia).

4.10 Análise estatística

Para a análise de dados foi usado o programa *IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows SPSS Inc. Chicago, IL, USA)*, na versão 17.0.

Os dados categóricos foram apresentados como número total e percentual e os dados numéricos como mediana (variação mínimo e máximo) ou média (desvio padrão), conforme apropriado. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade das variáveis contínuas. As comparações das variáveis numéricas foram feitas com o teste U de Mann-Whitney ou com o teste *t* de Student para dois grupos e com o teste de Kruskal Wallis ou análise de variância para três ou mais grupos. A comparação das variáveis categóricas foi feita pelos testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Os valores de SUV_{máx} para o diagnóstico de atividade da doença foram avaliados pela curva *Receiver Operating Characteristic (ROC)*. Os resultados da curva ROC foram expressos em área sob a curva, intervalo de confiança de 95% (IC 95%), sensibilidade e especificidade para os pontos de corte de SUV_{máx} e espessamento da parede do vaso na angiotomografia. As correlações entre variáveis numéricas foram feitas pelo teste de correlação de Spearman. Foi considerada significância estatística em caso de $p < 0,05$

5 ARTIGO: Atividade da doença em pacientes com arterite de Takayasu: avaliação do desempenho PET/CT e angiotomografia

Ferreira, Gilda Aparecida; Lewer, Marcelo Henrique Mamede;
Correa, Raul; Simil, Fabrícia Fonseca.

INTRODUÇÃO

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite granulomatosa crônica, rara, que afeta grandes vasos, principalmente a aorta e seus ramos. Acomete principalmente mulheres jovens, causando alta taxa de morbidade e mortalidade. A maioria dos pacientes apresentam evolução crônica da doença, caracterizada por períodos de recidiva e de remissão, que resultam em dano vascular permanente e grave, como estreitamento, oclusão, dilatações e aneurismas dos grandes vasos^(1,2).

A identificação precoce da inflamação na parede arterial, com início rápido do tratamento, é considerada a conduta mais eficaz para prevenção dessas graves complicações estruturais vasculares irreversíveis dos vasos. Entretanto, a identificação e acompanhamento da atividade da doença nos pacientes com AT representa um grande desafio, pois as alterações inflamatórias nos vasos se associam com critérios clínicos e laboratoriais em, somente, 50% dos casos. Quarenta e cinco por cento dos pacientes classificados clinicamente como inativos apresentam alterações histológicas de inflamação arterial ativa⁽³⁾. As manifestações clínicas como sopros de início recente, claudicação de membros e redução dos pulsos são geralmente sinais tardios e pouco sensíveis, que podem não estar presentes mesmo em pacientes com atividade da doença.

Até o momento, não existe nenhum biomarcador específico para o diagnóstico e acompanhamento de atividade da doença dos pacientes com AT. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são indicados para acompanhamento de atividade, embora sejam pouco específicos e pouco sensíveis.

Portanto, é fundamental a investigação de métodos de imagem que apresentem bom desempenho no diagnóstico precoce de inflamação do vaso e no acompanhamento de atividade da doença na AT. O papel dos exames de imagem no

diagnóstico da AT é bem definido, mas em relação à avaliação de atividade de doença os resultados são duvidosos e contraditórios.

Alguns estudos demonstraram associação entre o edema da parede vascular e realce pelo contraste visto na RM com gadolínio, com atividade de doença na AT^(4,5), enquanto outros estudos não identificaram diferenças nas alterações da RM nas fases de atividade e de remissão da doença^(6,7). A RM com gadolínio também mostrou baixa concordância com o desenvolvimento de novas lesões, porque a presença de edema em parede de vaso, alteração indicativa de possível atividade, também pode estar presente na fase remodelação da parede vascular^(8,9).

A angiotomografia é outro método de imagem promissor para avaliação dos pacientes com AT. Além de avaliar lesões do lúmen arterial como estenose e aneurisma, também avalia a espessura da parede do vaso e sinal do duplo halo, sinais de atividade inflamatória, entretanto, são poucos estudos que analisaram este método^(10,11).

A tomografia por emissão de pósitrons utilizando o radiofármaco fluordeoxiglicose-18F associado com a tomografia computadorizada (PET/CT) é um exame de imagem baseado na distribuição regional do radioisótopo em células hipermetabólicas. Além de ser pouco invasivo, é capaz de fornecer imagens de corpo inteiro, com visão global da captação dos grandes vasos. Alguns estudos sugeriram que esse método pode ter um papel importante no manejo de pacientes com vasculite de grandes vasos, principalmente para avaliação de atividade inflamatória, entretanto, os resultados são controversos^(11,12,13,14). Além disso, os critérios de avaliação de atividade frequentemente usados como referência para comparação com PET/CT é o do NIH⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, que apresenta baixa sensibilidade. O objetivo principal deste estudo foi analisar o desempenho do PET/CT na avaliação da atividade da doença em pacientes com AT, comparando variáveis do PET/CT com dados clínicos, biológicos e alterações vasculares identificadas na angiotomografia.

PACIENTES E MÉTODOS

População do estudo

No período de janeiro de 2014 a janeiro de 2015 foram convidados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de AT, regularmente acompanhadas no ambulatório de Vasculites do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes foram selecionados, de forma consecutiva, conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Os critérios de inclusão foram idade igual ou superior a 18 anos, no momento da coleta de dados e diagnóstico de AT de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990⁽¹⁵⁾. Foram excluídos pacientes gestantes, com Diabetes mellitus descompensado, com contra indicação ao uso de contraste iodado, com histórico de neoplasia nos últimos cinco anos e pacientes com infecção aguda no último mês e infecção crônica no último ano. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG (Processo nº 32148014.0.0000.5149).

Avaliação clínica

Os dados demográficos, clínicos e do tratamento (apêndice A) foram coletados durante a consulta de rotina por um médico com experiência no manejo de pacientes com AT (FFS) e por meio de avaliação retrospectiva do prontuário médico.

Todos os pacientes foram avaliados em relação à extensão da doença e presença de complicações como aneurismas, dilatações, estreitamentos e oclusões vasculares por meio do exame clínico, classificação angiográfica e de outros métodos de imagem como duplex arterial, angiotomografia e RM previamente realizados pelos pacientes.

Avaliação de atividade da doença e dano

No momento da realização dos exames de imagem os pacientes foram avaliados em relação a atividade da doença conforme os critérios de atividade clínico e laboratorial. De acordo com os critérios descritos abaixo os pacientes foram classificados como:

- Atividade clínica: caso os pacientes apresentassem o aparecimento ou exacerbação de um ou mais dos seguintes critérios, após exclusão de outras causas que justificassem os sintomas como infecções e alergias.
- Manifestação sistêmica objetiva como febre
- Manifestações de isquemia ou inflamação vascular (claudicação de membros, diminuição ou ausência de pulso, sopro, dor sobre grandes vasos, como a carotídea, ou pressão arterial assimétrica nos membros superiores ou membros inferiores ou em ambos).
- Manifestação sistêmica subjetiva como fadiga crônica ou mialgia, na ausência de sintomas clínicos de isquemia, não foram considerados evidência de doença ativa.
- Atividade laboratorial: caso os pacientes apresentassem aumento dos valores dos reagentes de fase aguda (VHS maior ou igual 40 mm/h e/ou PCR maior ou igual a 10 mg/L), na ausência de manifestação sistêmica ou de isquemia ou inflamação vascular.
- Atividade clínico-laboratorial: caso os pacientes apresentassem um critério clínico e/ou laboratorial
- Remissão: foi definido como ausência de qualquer sintoma clínico atribuído a vasculite e reagentes de fase aguda dentro dos valores de referência.

Para a medida dos danos cumulados irreversíveis causados pela AT e complicações do tratamento, foi utilizado o índice TADS⁽¹⁶⁾.

Reagentes de fase aguda

Os reagentes de fase aguda, VHS e PCR, foram registrados para cada paciente. Foram considerados elegíveis para o estudo exames realizados até 30 dias antes da captação das imagens do PET/CT, desde que não houvesse alteração do tratamento no período. O valor de referência definido para o VHS foi de 0 a 20 mm/hora e para o PCR de 0 a 5 mg/litro.

Aquisição e Análise das Imagens (PET/CT e angiotomografia)

A atividade inflamatória nos pacientes foi medida utilizando ¹⁸F-FDG PET/CT. Os indivíduos foram avaliados no período da manhã após o jejum de pelo menos seis

horas. ^{18}F -FDG (3,7 MBq/kg) foi administrado por via intravenosa. Uma hora após a administração de ^{18}F -FDG, foi realizada uma PET/CT de corpo inteiro utilizando um sistema dedicado de PET/CT Discovery PET/CT 600 (GE Healthcare, Milwaukee, EUA). Tomografia computadorizada de baixa dose sem realce de contraste foi realizada primeiramente e usada para correção de atenuação e fusão de imagens anatômicas (90 kV, 10-120 mAs (smart mA) com espessura de seção de 3,75 mm).

As imagens PET foram reconstruídas em uma matriz de 192 x 192, utilizando um algoritmo semelhante à maximização de expectativa de subconjuntos ordenados (OSEM), com duas iterações e 24 subconjuntos. A captação de ^{18}F -FDG foi medida semi-quantitativamente como a SUV máxima (SUV_{máx}), definida como a concentração de radioatividade tecidual dividida pela dose de injeção por massa corporal magra (LBM) ou peso corporal (BW), usando um sistema dedicado de estação de trabalho PET/CT (Xeleris (GE Healthcare). Utilizou-se o valor máximo encontrado para minimizar os efeitos de volume parcial, aumentando, assim, a reprodutibilidade das aferições. Essa metodologia permitiu a melhor caracterização das áreas de interesse.

As análises das áreas de aumento da concentração do marcador foram realizadas quantitativamente por meio do método do valor de captação padronizado máximo [*maximum standardized uptake value (SUV_{máx})*], no plano axial, conforme a equação abaixo (Equação 1). Todas regiões de interesse foram normalizadas para a atividade administrada de ^{18}F -FDG e pela massa magra do paciente, registrando-se o valor máximo nos *voxels* em cada região ou órgão.

$$SUV_{max} = \frac{\text{Atividade área interesse (mCi/mL)}}{\frac{\text{Atividade administrada (mCi)}}{\text{peso corporal (kg)}}} \quad \text{Equação 1}$$

Simultaneamente, os pacientes foram submetidos a uma angiotomografia de aorta torácica e seus ramos e aorta abdominal e seus ramos. As imagens foram analisadas por dois médicos nucleares independentes e cegos para as condições clínicas e histológicas dos pacientes. Um deles especialista em imagem vascular. Em caso de desacordo entre os laudos, a interpretação final foi determinada por um

consenso entre os dois médicos, após uma nova reavaliação das imagens. Foi então obtido um valor kappa 1,0.

A análise visual foi realizada em 16 regiões: arco aórtico, aorta ascendente, carótidas comuns direita e esquerda, subclávia direita e esquerda, tronco braquiocefálico, aorta torácica descendente, aorta torácica descendente, tronco celíaco, artérias mesentéricas superior e inferior, artérias reais direita e esquerda e ilíacas direita e esquerda.

Foram usados dois parâmetros para mensurar os valores de captação do PET/CT: escala visual de intensidade de captação e SUV_{máx}.

A escala visual de intensidade de captação é uma medida semiquantitativa de atividade do PET/CT. Foi considerado grau 0 os casos sem captação ou com captação vascular menor que o fígado e grau 1 os casos com captação vascular semelhante ou maior que o fígado. Os pacientes com captação grau 1 em algum dos vasos estudados foram classificados com atividade vascular ao PET/CT.

Para uma análise quantitativa, o SUV_{máx} foi avaliado para cada uma das artérias estudadas, bem como a intensidade do SUV.

A análise da intensidade do SUV [razão do SUV de uma região de interesse (ROI) vascular pelo SUV_{máx} do fígado] foi realizada com o objetivo de minimizar o efeito do tempo desde a injeção do radioisótopo até a aquisição das imagens e reduzir a interferência dos níveis séricos de glicose.

Na avaliação da angiotomografia foram descritas alterações relacionadas com atividade vascular como espessamento da parede arterial e sinal do duplo halo. O sinal do duplo halo representa o padrão tardio de captação vascular pós contraste, mostrando uma imagem de captação na camada adventícia e outra na íntima dos vasos. A imagem de espessamento maior ou igual a 2 mm em grandes vasos como aorta abdominal e torácica e maior ou igual a 1 mm para suas tributárias, foi considerado como atividade vascular pela angiotomografia.

A avaliação dos critérios clínicos de atividade, a coleta do soro para posterior análise do PCR e citocinas foram realizados no mesmo dia dos exames de imagem (PET/CT e a angiotomografia).

Análise Estatística

Para a análise de dados foi usado o programa IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows SPSS Inc. Chicago, IL, USA), na versão 17.0.

Os dados categóricos foram apresentados como número total e percentual e os dados numéricos como mediana (intervalo) ou média (desvio padrão), conforme apropriado. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade das variáveis contínuas. As comparações das variáveis numéricas foram feitas com o teste U de Mann-Whitney ou com o teste t de Student para dois grupos e com o teste de Kruskal Wallis ou análise de variância para três ou mais grupos. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os valores de SUVmáx para o diagnóstico de atividade da doença foram avaliados pela curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Os resultados da curva ROC foram expressos em área sob a curva, intervalo de confiança de 95% (IC 95%), valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, precisão, sensibilidade e especificidade para os pontos de corte de SUVmáx. As correlações entre variáveis numéricas foram feitas pelo teste de correlação de Spearman. A presença de doença ativa na AT determinada pelo ponto de corte do SUVmáx foi comparada com a atividade da doença determinada pela avaliação clínica por meio do teste exato de Fisher. Foi considerada significância estatística em caso de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Foram selecionados para participação no estudo 19 pacientes com AT, sendo 95% do sexo feminino, com média (DP) de idade de 38 (8,3) anos e média (DP) da duração da doença de 11,5 (6,1) anos. No momento do diagnóstico da AT, a média (DP) de idade dos pacientes era de 27 (8,7) anos. Em relação a cor da pele autorreferida pelos pacientes 12 (63,2%) foram classificados como brancos e 7 (36,8%) como não brancos. Os dados demográficos, clínicos e de tratamento estão descritos na Tabela 1.

No momento da coleta de dados, cinco (26,3%) pacientes foram classificados com atividade clínica, seis (31,6%) com atividade laboratorial e oito (42,1%) como

remissão, de acordo com os critérios estabelecidos⁽¹⁹⁻²²⁾. Não houve diferença significativa em relação a média (DP) de idade [40,2 (6,4) anos vs. 38,6 (9,7) anos vs. 36,7(9) anos, $p = 0,78$] e duração da doença [16,2 (4,9) anos vs. 10,2 (6,1) anos vs. 9,6 (5,7) anos, $p = 0,13$] entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e aqueles em remissão, respectivamente.

No período entre o diagnóstico de AT até a realização do PET/CT, 10 (52,6%) pacientes apresentaram recidivas da doença.

Em relação aos reagentes de fase aguda realizados no momento da inclusão no estudo, a mediana (min-max) do valor do VHS foi 12 (2-56 mm/hora) e do PCR foi 9 (2-86 mg/L). Após exclusão dos pacientes com atividade laboratorial, os valores do PCR [mediana, min. e max., 12 (5-86) mg/L vs 5 (2-9) mg/L, $p = 0,04$] foram maiores nos pacientes com atividade clínica comparado com os pacientes em remissão ($p = 0,04$). Não houve diferença significativa dos valores do VHS [mediana, min. e máx., 20 (3-52) mm/h vs. 10 (2-20) mm/h, $p = 0,09$] entre os pacientes com atividade clínica e em remissão.

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e de tratamento dos 19 pacientes com arterite de Takayasu.

Variáveis	n (%)
Idade atual (anos)	38 (8,3) [§]
Idade ao diagnóstico de AT (anos)	27 (8,7) [§]
Sexo feminino	18 (95)
Duração da doença (anos)	11,5 (6,1) [§]
Branco	12 (63,2)
Não branco	7 (36,8)
Atividade clínica da doença	5 (26,3)
Atividade laboratorial	6 (31,6)
Doença em remissão	8 (42,1)
VHS (mm/hora)	12 (2-56) ^{&}
PCR (mg/L)	9 (2-86) ^{&}
Escore de dano TADS [#]	4 (1-4) ^{&}
Prednisona	13 (68,4)
Dose diária de prednisona (mg)	10 (0-80) ^{&}
Imunossupressor sintético	
Metotrexato	9 (47,4)
Leflunomida	1 (5,3)
Azatioprina	2 (10,5)
Imunobiológicos	
Infliximabe	1 (5,3)
Tocilizumabe	2 (10,5)
AAS	19 (100)
Estatina	19 (100)

Legenda: AT: arterite Takayasu; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; AAS: ácido acetil salicílico.

Takayasu Arteritis Damage Score; § Média/desvio padrão; & Mediana/variação mínima e máxima
 Fonte: Dados compilados pelo autor.

A descrição da extensão da doença, baseada na classificação arteriográfica proposta por Hata *et al.*⁽²¹⁾ e da frequência dos eventos isquêmicos acumulados pode ser vista na Tabela 2. A maioria dos pacientes apresentou acometimento vascular tipos V e IIa e nenhum paciente foi classificado como tipo III. Durante a evolução da doença, 57,9% dos pacientes apresentaram eventos isquêmicos, com maior frequência no sistema nervoso central. Nenhum paciente apresentou isquemia mesentérica. O escore de dano TADS apresentou variação de 1 a 4, com mediana de 4.

Considerando toda a evolução da doença, 12 pacientes (63,2%) apresentaram hipertensão arterial, um (5,3%) Diabetes mellitus e um paciente apresentou insuficiência cardíaca congestiva (5,3%). Nenhum paciente era tabagista. No momento do estudo a média (DP) do IMC dos pacientes foi 28,3 (5,6). Nove pacientes (47,3%) foram classificados como obesos.

A propedêutica utilizada para descrever as alterações vasculares na época do diagnóstico dos pacientes com AT foi a seguinte: angiografia em dez pacientes, ultrassom com doppler colorido em seis, angiotomografia em dois e RM com gadolínio em um paciente.

Tabela 2: Classificação da extensão do acometimento vascular⁽²¹⁾ e frequência dos eventos isquêmicos dos 19 pacientes com arterite de Takayasu

Variáveis		Resultados n (%)
Classificação arteriográfica	Tipo I	1 (5,3)
	Tipo IIa	6 (31,6)
	Tipo IIb	3 (15,8)
	Tipo IV	1 (5,3)
	Tipo V	8 (42,1)
Eventos isquêmicos prévios	Isquemia periférica	2 (10,5)
	acidente vascular encefálico isquêmico ou ataque isquêmico transitório	5 (26,3)
	Doença arterial coronariana	2 (10,5)
	Oclusão artéria renal	2 (10,5)
	Isquemia mesentérica	0 (0)

Legenda: n: número de pacientes

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Os dados relacionados com atividade da doença, valores laboratoriais e dos exames de imagem da população do estudo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Descrição das variáveis clínicas, laboratoriais e de exames de imagem da população do estudo.

Paciente/ Sexo/ Idade	Escala Visual*	SUVmáx [§]	Intensidad e Captação ^{§§}	Topografia da captação	Atividade Clínica #	VHS (mm/ hora)	PCR (mg/litro)	DA &	Espessa-me nto ^{&&}
1/F/50	3	6,01	1,96	AoAsc, AoDesAoAB, TroCel	Não	9	5	Nã o	Sim
2/M/51	2	4,86	1,54	CarD, AoDesc, AoAb	Não	6	17	Sim	Sim
3/F/45	2	5,18	1,74	AoAsc	Não	38	10,6	Nã o	Sim
4/F/46	2	5,34	1,93	AoAb	Sim	12	13	Sim	Sim
5/F/24	3	6,94	3,03	ArcAo, AoDesc	Não	12	2	Sim	Sim
6/F/26	3	8,3	2,46	AoAsc, ArAo, AoDes, AoAb, ILD, ILE	Não	2	6,5	Nã o	Sim
7/F/31	3	7,74	1,97	AoAsc ArcAo, TroBra, AoAb	Não	2	5,8	Sim	Sim
8/F/36	2	6,18	2,05	AoAb, MesS	Sim	40	12,2	Nã o	Sim
9/F/44	2	4,95	1,65	AoAb	Não	10	4	Nã o	Sim
10/F/30	1	6,32	1,31	-	Não	23	23,8	Sim	Sim
11/F/38	1	5,2	1,73	-	Não	20	6	Nã o	Não
12/F/42	2	6,19	2,22	AoAsc, Arc Ao, AoDesc, AoAb	Não	12	9	Sim	Sim
13/F/39	2	4,79	1,97	AoAsc, AoAb	Não	10	5	Nã o	Sim
14/F/46	3	6,22	1,89	AoAsc, ArcAO, AoDesc, AoAb, ILD, ILE	Não	26	12	Nã o	Sim
15/F/45	3	6,51	2,03	AoAsc, ArAo, AoDes, AoAB, ILD, ILE	Sim	20	5	Nã o	Sim
16/F/31	2	4,65	1,60	AoAsc, ArAo, AoDes, AoAb,ILD	Sim	52	86	Nã o	Sim
17/F/30	2	5,76	2,06	AoAsc, AoDes, AoAb	Não	30	31,3	Nã o	Sim
18/F/30	2	5,28	1,74	AoAsc, AoDes, AoAb, MesSup	Não	56	29,7	Nã o	Sim
19/F/43	2	4,88	1,56	AoAsc, ArcAo, AoDes, AoAb	Sim	3	6	Nã o	Sim

Legenda: * Escala visual de intensidade de captação: medida semiquantitativa de atividade do PET/CT; grau 0: sem captação; grau 1: captação vascular menor que o fígado; grau 2: captação vascular semelhante ao fígado; grau 3: captação vascular maior que o fígado.

§ SUVmáx: valor de captação padronizado máximo.

§§ Intensidade de captação: razão do SUVmáx arterial pelo SUV médio do fígado.

AoAsc: aorta ascendente; ArcAo: arco aorta; TroBra: tronco braquiocefálico; CarD: carótida direita; CarE: carótida esquerda; SubE: subclávia esquerda; SubD: subclávia direita; AoDesc: aorta descendente; AoAb: aorta abdominal

VHS = velocidade hemossedimentação; PCR: proteína C reativa

Atividade clínica: aparecimento ou exacerbação de manifestações sistêmicas objetivas e/ou de isquemia

& DA: alteração vascular tipo imagem em duplo halo visualizado no exame de angiotomografia

&& Alteração vascular tipo espessamento maior que 2 mm na parede da aorta e maior que 1 mm em seus ramos identificado no exame de angiotomografia

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Análises das imagens da angiotomografia

Na amostra estudada, 18 pacientes (94,7%) apresentaram alterações relacionadas com atividade vascular na angiotomografia, caracterizadas por espessamento da parede do vaso e/ou imagem tipo duplo halo. Dezoito pacientes apresentaram espessamento vascular pelo menos em um dos vasos estudados, enquanto o sinal de duplo halo foi visualizado em seis pacientes. Essas alterações foram mais frequentes no arco aórtico, artérias subclávias, carótidas comuns e tronco braquiocefálico (Tabela 4).

Tabela 4: Descrição da distribuição das alterações relacionadas com atividade vascular na angiotomografia de 19 pacientes com arterite de Takayasu.

Artérias	Sinal do Duplo halo n (%)	Espessamento da parede vascular n (%)
Aorta Ascendente	1 (5,3)	5 (26,3)
Arco Aorta	3 (15,8)	12 (63,2)
Tronco Braquiocefálico	3 (15,8)	9 (47,4)
Subclávia D	2 (10,5)	7 (36,8)
Subclávia E	3 (15,8)	12 (63,2)
Carótida comum D	2 (10,5)	8 (42,1)
Carótida Comum E	2 (10,5)	11 (57,9)
Aorta Descendente	1 (5,3)	7 (36,8)
Aorta Abdominal	2 (10,5)	7 (36,8)
Tronco Celíaco	0	0
Mesentérica superior	1 (5,3)	1 (5,3)
Mesentérica Inferior	0	0
Íliaca D	0	1 (5,3)
Íliaca E	0	0
Renal D	1 (5,3)	1 (5,3)
Renal E	0	0

Legenda: E: esquerda; D: direita

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Os exames de angiotomografia apresentaram alteração vascular tipo espessamento nos cinco (100%) pacientes com atividade clínica, nos seis (100%) pacientes com atividade laboratorial e foi negativo em um (12,5%) dos oito pacientes em remissão.

Os pacientes com atividade clínica apresentaram maior espessamento da parede da aorta (ascendente, arco aórtico, descendente e abdominal) comparado com os pacientes com atividade laboratorial e aqueles em remissão ($p = 0,02$). Na análise dos ramos da aorta não houve diferença no espessamento da parede dos vasos na

comparação entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão ($p = 0,99$) (Figura 1).

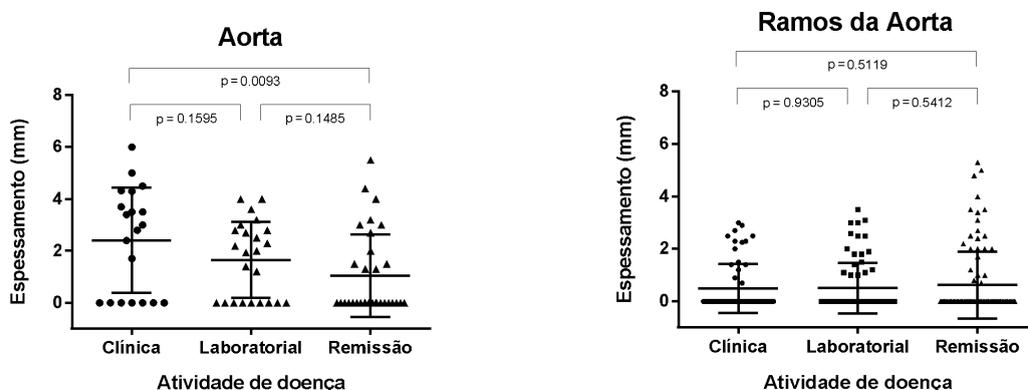


Figura 1: Análise comparativa do espessamento da parede da aorta e seus ramos na angiotomografia entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão da doença (Testes de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney).

Fonte: Dados da pesquisa.

O espessamento da parede da aorta maior que 1,6 mm apresentou sensibilidade de 59% e especificidade de 75% (a área abaixo da curva ROC foi de 0,65, com IC de 95% de 0,56-0,88, $p = 0,02$) para predição de atividade de doença considerando o critério clínico-laboratorial como referência (Figura 2). O desempenho das medidas do espessamento da parede da aorta na angiotomografia são apresentados na Tabela 5.

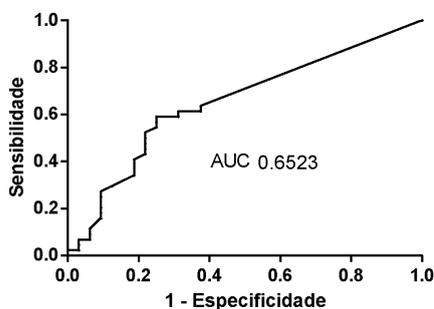


Figura 2: Análise da curva ROC (receiver operator characteristic) para avaliação do desempenho das medidas angiotomográficas do espessamento da parede da aorta para predição de atividade nos pacientes com arterite de Takayasu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5: Descrição do desempenho de cada medida do espessamento da parede da aorta na angiotomografia para predição de atividade de doença* da amostra do estudo (n = 19).

Espessamento(mm)	Sensibilidade(%)	Especificidade(%)	Intervalo de confiança
1,25	61,36	62,50	0,43-0,78
1,35	61,36	68,75	0,49-0,83
1,45	59,09	68,75	0,49-0,83
1,60	59,09	75,00	0,56-0,88
1,82	56,82	75,00	0,56-0,88
1,97	54,55	75,00	0,56-0,88
2,10	52,27	78,13	0,60-0,90
2,25	50,00	78,13	0,60-0,90
2,35	47,73	78,13	0,60-0,90
2,45	45,45	78,13	0,60-0,90
2,60	43,18	78,13	0,60-0,90
2,75	40,91	81,25	0,63-0,92
2,90	34,09	81,25	0,63-0,92
3,10	29,55	87,50	0,71-0,96
3,30	27,27	90,63	0,74-0,98
3,45	25,00	90,63	0,74-0,98
3,55	20,45	90,63	0,74-0,98
3,65	18,18	90,63	0,74-0,98
3,85	15,91	90,63	0,74-0,98
4,15	11,36	93,75	0,79-0,99
4,36	6,82	93,75	0,79-0,99
4,45	6,82	96,88	0,83-0,99
4,75	4,54	96,88	0,83-0,99
5,25	2,27	96,88	0,83-0,99
5,75	2,273	1,000	0,89-1,0

Legenda: mm: milímetros; %: porcentagem.

Nota: *Considerado o critério clínico-laboratorial como padrão de referência de atividade de doença.

Fonte: Dados compilados pelo autor.

A alteração vascular tipo duplo halo foi identificada na angiotomografia em três (27,3%) dos 11 pacientes com atividade clínico-laboratorial e não foi identificada em cinco (62,5%) dos oito pacientes em remissão. Os pacientes com duplo halo tinham menor duração de doença comparado com pacientes sem esta alteração vascular [média (DP) 7,5 (7,1) anos vs. 13,4 (4,3) anos, $p = 0,04$].

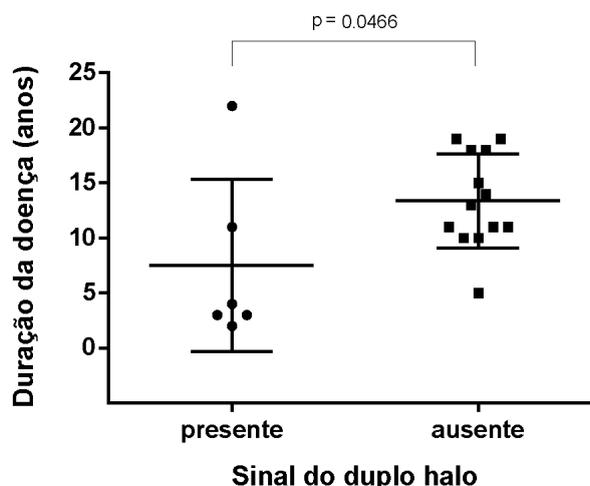


Figura 3: Análise comparativa da duração da doença entre os pacientes com e sem sinal do duplo halo na angiotomografia

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve diferença nos valores dos reagentes de fase aguda entre os pacientes com e sem sinal do duplo halo na angiotomografia [mediana, min. e máx., VHS 12 (2-23) mm/h vs. 20 (2-56) mm/h, $p = 0,21$], [PCR 11 (2-23) mg/L vs. 6 (4-86) mg/L, $p = 0,96$].

Entretanto, os valores do VHS [mediana, min. e máx., 33 (6-56) mm/h vs. 12 (2-38) mm/h, $p = 0,036$] foram maiores nos pacientes com atividade vascular (espessamento e/ou sinal duplo halo) na aorta ascendente e os valores do PCR [mediana, min. e máx., 13 (5,8-86) mg/L vs. 6 (2,0-23,8) mg/L, $p = 0,03$] foram maiores nos pacientes com atividade vascular na aorta abdominal, comparado com pacientes sem atividade nestes segmentos vasculares.

Em relação ao dano vascular identificado na angiotomografia, cinco (26,3%) pacientes tinham aneurismas e 19 (100%) pacientes oclusões em aorta e/ou nos seus ramos.

Análises das imagens do PET/CT

Em relação análise do PET/CT, captação vascular anormal foi observado em 17 pacientes (89,5%). Baseado na escala visual, dois (10,5%) pacientes foram classificados com grau um, 11 (57,9%) com grau dois e seis (31,6%) com grau três.

A mediana do maior valor de SUV_{máx} da população estudada foi 5,6, com variação de 4,5 a 8,3.

O PET/CT apresentou captação significativa nos cinco (100%) pacientes com atividade clínica, em cinco (83,3%) pacientes com atividade laboratorial e foi negativo em um (12,5 %) dos oito pacientes em remissão.

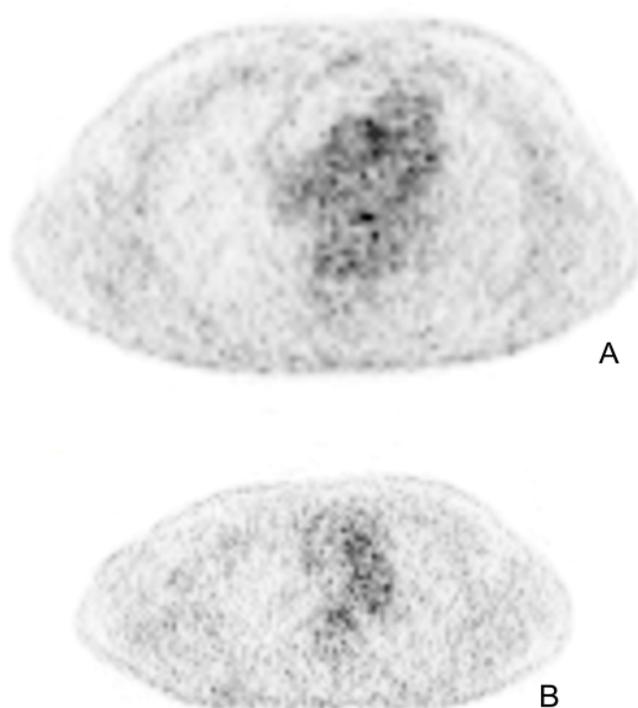


Figura 4: Apresentação da captação do PET/CT (a) da aorta ascendente e (b) do tronco da aorta.

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve diferença nas medianas dos valores da intensidade de captação [mediana, min. e máx., 1,93(1,56-2,05) vs. 1,74(1,3-2,06) vs. 1,97 (1,65-3,03), $p = 0,18$] e do SUV_{máx} [mediana, min. e máx., 5,63(4,65-7,3) vs. 5,23(4,74-6,22) vs. 6,1(4,56-8,3), $p = 0,57$] dos vasos estudados entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão.

Não houve diferença também nas medianas dos valores da intensidade de captação da aorta ($p = 0,91$) e seus ramos ($p = 0,16$) entre os três grupos de atividade da doença. Entretanto, na comparação de dois grupos, os valores da intensidade de

captação nos ramos da aorta foram maiores nos pacientes em remissão comparado com aqueles com atividade clínica e laboratorial (Figura 5).

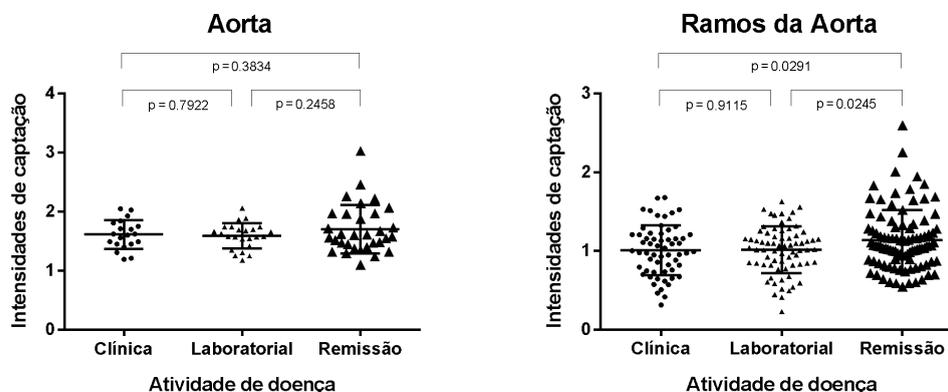


Figura 5: Análise comparativa da mediana da intensidade de captação da aorta e seus ramos entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão da doença (Testes de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney).

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve diferença na mediana dos valores do SUVmáx da aorta entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão ($p = 0,84$). A mediana dos valores do SUVmáx dos ramos da aorta foi maior nos pacientes em remissão comparado com aqueles com atividade clínica e laboratorial ($p = 0,01$) (Figura 6).

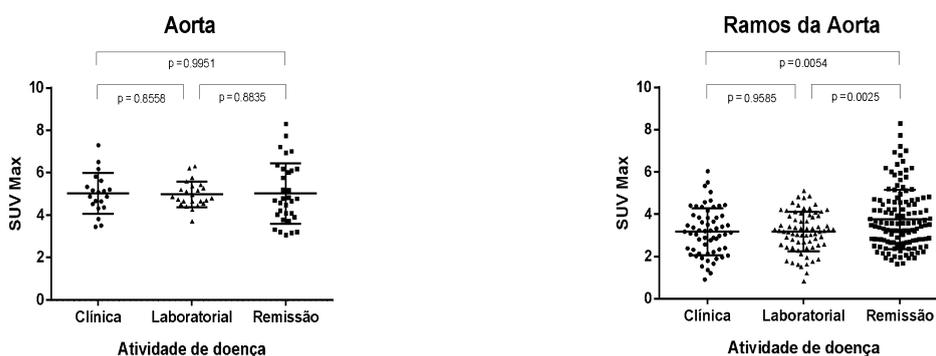
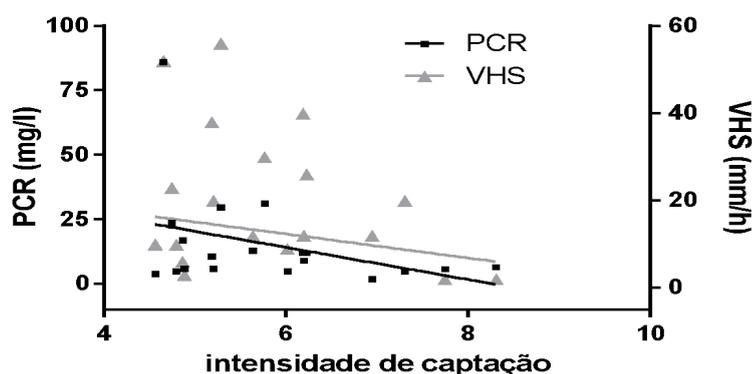


Figura 6: Análise comparativa da mediana do SUVmáx da aorta e seus ramos entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão da doença.

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve diferença na mediana dos valores do VHS [mediana, min. e máx., (12 (2-56) mmHg/h vs. 21 (20-23) mmHg/h, $p = 0,57$) e PCR [mediana, min. e máx., 9 (2-86) mgL vs. 14,5 (6-23), $p = 0,65$] na comparação dos pacientes com e sem captação significativa no PET/CT de acordo com a escala visual. Não houve correlação das medianas dos valores da intensidade de captação com os valores do VHS e PCR (Figura 7).



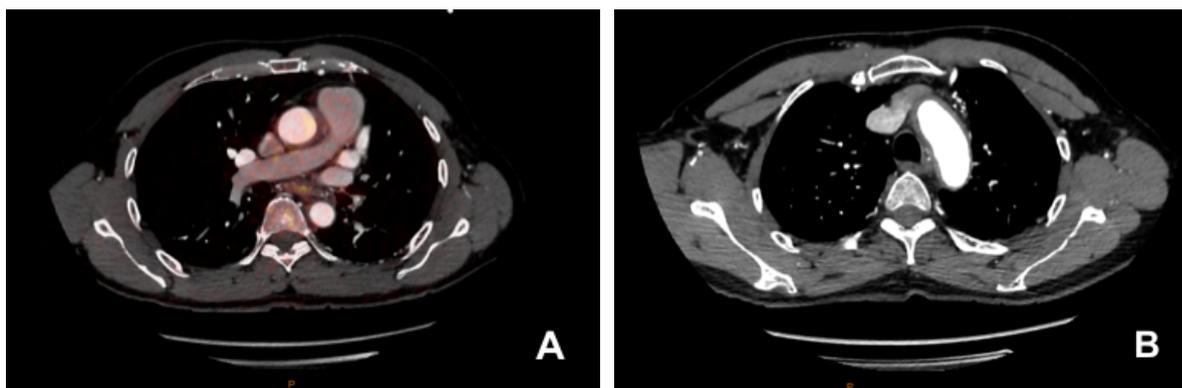


Figura 8: Apresentação do (a) duplo halo da aorta ascendente e (b) espessamento do tronco da aorta.

Fonte: Dados da pesquisa.

Não houve correlação entre as medianas dos valores do espessamento da parede do vaso na angiotomografia e intensidade de captação ou SUVmáx dos vasos mais acometidos do presente estudo (Tabela 6).

Tabela 6: Análise de correlação entre os valores do espessamento da parede do vaso na angiotomografia e intensidade de captação e SUVmáx no PET/CT de 19 pacientes com arterite de Takayasu

Espessamento [#]	SUVmáx*		Intensidade captação**	
	r	p	r	p
Aorta ascendente	-0,01	0,96	-0,3	0,22
Arco aorta	0,17	0,5	-0,00	1,0
Aorta torácica	0,12	0,63	-0,14	0,58
Aorta abdominal	0,06	0,81	0,52	0,83
Carótida direita	0,2	0,4	0,13	0,61
Subclávia D	0,3	0,22	0,2	0,5

Legenda: [#] Teste de correlação de Spearman; * SUVmáx: valor de captação padronizado máximo; ** Intensidade de captação: razão do SUVmáx arterial pelo SUV médio do fígado.

Fonte: Dados compilados pelo autor.

Também não houve correlação das medianas dos valores do espessamento da parede do vaso na angiotomografia com os valores da intensidade de captação no PET/CT ($r = 0,09$; $p = 0,11$) dos 16 segmentos vasculares estudados (Figura 9).

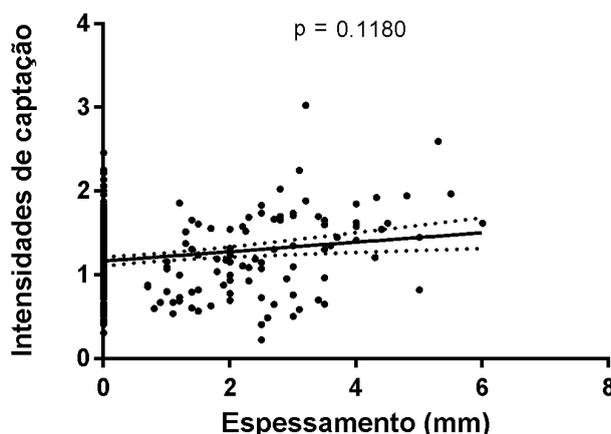


Figura 9: Análise de correlação entre as medianas dos valores do espessamento da parede do vaso na angiotomografia e os valores da intensidade de captação no PET/CT dos 16 segmentos vasculares dos 19 pacientes com arterite de Takayasu.

Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo do qual os autores tem conhecimento, que analisa o desempenho do PET/CT em relação a angiotomografia na avaliação da atividade da doença em pacientes com AT. Na amostra do presente estudo, constituído principalmente por pacientes com acometimento vascular extenso e doença de longa evolução, 57,8% dos pacientes foram classificados com atividade inflamatória (clínica e/ou laboratorial). A alteração vascular tipo espessamento da parede do vaso apresentou bom desempenho para identificar atividade na aorta, mas não foi adequado para avaliação dos seus ramos. O PET/CT apresentou captação vascular anormal na maioria dos pacientes, sem diferença significativa entre os pacientes com e sem atividade da doença. Não houve correlação das alterações vasculares de atividade na angiotomografia e captação no PET/CT.

A avaliação de atividade de doença na AT é desafiadora pois os dados clínicos, sorológicos e radiológicos nem sempre se correlacionam^(2,13). Até o presente momento não há descrito na literatura, critério clínico que avalie atividade de doença na AT de forma padronizada e com acurácia adequada. Critérios de atividade como o NIH são utilizados para acompanhamento de atividade de doença, mas até 50% dos pacientes considerados em remissão apresentam doença ativa em análise

histopatológica de biópsia⁽³⁾. Novos critérios como o ITAS2010 têm surgido na tentativa de aumentar a sensibilidade para avaliação de atividade, porém incluem apenas avaliação clínica e foi validado para avaliar atividade na população da Índia⁽²⁰⁾.

Diversos estudos classificaram atividade da doença na AT baseado nos critérios classificação NIH^(11,21,22,23) todavia, estudos mais recentes^(22,24) têm definido atividade sem considerar avaliação de imagem e com variação na inclusão de sintomas sistêmicos subjetivos. Nakaoka *et al.*⁽²²⁾ incluíram avaliação de sintomas sistêmicos subjetivos, enquanto Grayson *et al.*⁽²⁴⁾ consideraram somente sintomas sistêmicos objetivos. Portanto, os estudos não são comparáveis. Devido à falta de definição de um método para avaliação de atividade em AT e pela heterogeneidade dos estudos, optamos por definir como atividade os pacientes com sintomas clínicos associados a vasculite, sem considerar fadiga crônica, por serem pacientes com maior tempo de doença e de tratamento. Consideramos com atividade laboratorial aqueles que apresentavam provas inflamatórias muito elevadas, sem outras causas que justificassem essas alterações.

No estudo de Arnaud *et al.*⁽¹¹⁾, que também avaliaram os critérios clínicos e laboratoriais separadamente, 32% dos pacientes apresentaram atividade clínica e 34% atividade laboratorial, frequência semelhante ao nosso estudo, em que 26% dos pacientes apresentaram atividade clínica e 31% atividade laboratorial. No estudo de Lee *et al.*⁽²⁵⁾, 63% dos pacientes tinham atividade da doença baseado no critério de classificação da NIH^(26,27), sendo 29% por sintomas de isquemia ou inflamação.

É surpreendente a alta frequência de pacientes (57,8%) classificados com atividade inflamatória (clínica e/ou laboratorial) no presente estudo e em outros da literatura^(22,24,28), apesar da maioria (79%) estar recebendo tratamento imunossupressor. Estes dados reforçam a necessidade de tratamento agressivo e de novas opções terapêuticas como os imunobiológicos para esta população de pacientes.

É fundamental a detecção precoce de inflamação na parede do vaso no curso da AT, antes que ocorra alterações estruturais irreversíveis^(2,3). Mas manifestações clínicas e alterações laboratoriais nem sempre refletem adequadamente a real inflamação da

parede do vaso e mesmo novos sintomas de isquemia podem ser tardios e refletir o desenvolvimento do dano. Até o momento parece que nenhuma técnica de imagem isoladamente apresenta acurácia suficiente para determinar atividade inflamatória na parede do vaso. Algumas alterações vasculares identificadas como atividade podem representar remodelação fibrótica e não atividade inflamatória^(6,7). Recente recomendação *European League Against Rheumatism (EULAR)*⁽²⁹⁾ para o uso de imagens nas vasculites de grandes vasos, indicou, baseado principalmente em opiniões de especialistas, a RM como primeira escolha para investigação de inflamação mural e/ou alterações luminais em pacientes com suspeita de AT, considerando a alta experiência e disponibilidade da técnica. PET/CT, angiotomografia e ultrassom foram indicados como modalidades de imagem alternativas. Em relação a RM, alguns estudos demonstraram associação entre o edema da parede vascular e realce pelo contraste com atividade de doença na AT^(8,9), enquanto outros estudos não identificaram diferenças nas alterações da RNM nas fases de atividade e de remissão da doença^(5,6). A RM com gadolínio também mostrou baixa concordância com o desenvolvimento de novas lesões em estudo longitudinal, porque provavelmente a presença de edema em parede de vaso, alteração indicativa de possível atividade, também pode estar presente na fase remodelação da parede vascular⁽⁴⁻⁶⁾.

A angiotomografia, além de avaliar lesões do lúmen arterial como estenose e aneurisma, também avalia o espessamento da parede do vaso, um sinal de atividade inflamatória. Entretanto, são poucos estudos que investigaram este método na AT e todos possuem casuística pequena^(10,26,30,31). Yamada *et al.*⁽³²⁾ encontraram sensibilidade e especificidade de 100% para predizer atividade, usando angiografia convencional como padrão de referência. No presente estudo, 94,7% dos pacientes apresentaram alterações caracterizadas por espessamento na angiotomografia. Considerando a alta frequência da alteração vascular e longo tempo de doença (média de 11 anos) da amostra do estudo, os autores questionaram a possibilidade de o espessamento representar também angiogênese e consequente fibrose de parede vascular. Mas na aorta, a análise do espessamento vascular possibilitou a distinção dos pacientes em atividade daqueles em remissão, demonstrando bom desempenho para predição de atividade da doença. Nos vasos menores não houve diferença no espessamento entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e

em remissão, condição semelhante ao observado na propedêutica de embolia pulmonar com a angiotomografia, que apresenta baixa sensibilidade para identificação de êmbolos pulmonares periféricos, em vasos segmentares menores⁽²³⁾.

A maioria dos pacientes com o sinal do duplo halo do estudo tinham menos de cinco anos de doença, que poderia indicar alteração precoce de atividade. É importante a realização de estudos com amostras maiores, que possibilitem análise separada e comparação do desempenho da angiotomografia entre os pacientes com AT de início recente e aqueles com doença estabelecida, para definição de quais parâmetros realmente são relacionados com atividade da doença e quais são causadas por fibrose da parede do vaso e são potenciais confundidores.

No presente estudo, 89,5% dos pacientes apresentaram captação vascular no PET/CT classificada como atividade da vasculite, inclusive sete dos oito pacientes considerados em remissão. Além disso, não houve diferença nos valores do SUV_{máx} e da intensidade de captação entre os pacientes com atividade clínica, laboratorial e em remissão. No estudo de Arnaud *et al.*⁽¹¹⁾, também não houve associação da captação do PET/CT e critérios clínicos, biológicos e variáveis relacionadas com atividade de RM. Resultado semelhante foi descrito no estudo de Grayson *et al.*⁽²⁴⁾, em que 41 dos 71 pacientes com vasculite de grandes vasos em remissão também apresentaram captação interpretada como vasculite ativa. Nesse estudo, a especificidade do PET/CT para diferenciar doença ativa e em remissão foi baixa (42%). Metanálise recente, com grande heterogeneidade entres os estudos, descreveu sensibilidade de 87% e especificidade de 73% do PET/CT para predição de atividade de doença em AT, considerando o critério de atividade da NIH como referência. Número considerável de pacientes em remissão apresentou captação moderada ao PET/CT⁽¹⁴⁾. Diversos autores têm discutido os fatores relacionados com o baixo desempenho do PET/CT na avaliação de atividade nas vasculites de grandes vasos descrita em alguns trabalhos^(10,21,24). Estaria relacionado com a baixa sensibilidade dos critérios clínicos de atividade utilizados até o momento, o PET/CT identifica atividade vascular subclínica ou também apresenta captação em áreas de remodelação em segmentos vasculares sem inflamação?

O radioisótopo ^{18}F -FDG acumula também nas lesões vasculares ateroscleróticas, condição que deve ser considerada principalmente em pacientes com doença de longa evolução como é o caso do presente estudo⁽²³⁾. Além disso, 47% dos pacientes foram classificados como obesos, com potencial de desenvolvimento de esteatose hepática, que pode ter interferido na interpretação da escala visual, que é classificada de acordo com a captação do fígado e no cálculo da intensidade de captação que é a razão do SUV_{máx} arterial pelo SUV médio do fígado.

Outro problema relacionado com o PET/CT é a falta de padronização adequada do critério a ser utilizado para definir atividade vascular. A maior parte dos estudos utilizaram a escala visual de intensidade de captação como forma de avaliar atividade^(10,12,22). Outros estudos utilizaram SUV_{máx} e intensidade de captação (relação SUV_{máx} vascular/SUV_{médio} hepático) ou SUV_{máx} vascular/SUV médio da veia cava inferior. Neste estudo os autores utilizaram uma escala semi-quantitativa e uma escala quantitativa para definição de atividade do PET/CT, visando identificar um melhor padrão para definir atividade. Os vasos mais acometidos foram aorta ascendente, arco aorta e aorta descendente, condizente com a maioria dos estudos^(11,12). Tem sido observado também uma grande variabilidade nos valores de SUV entre as diferentes instituições, o que aumenta a necessidade de calibrar os equipamentos, padronizar os parâmetros de aquisição e processamento de dados, a fim de obter resultados comparáveis⁽³³⁾. Os valores de SUV_{máx} tornam-se mais confiáveis quando usados como parâmetros dentro de uma mesma instituição, sob as mesmas condições técnicas, especialmente na comparação de estudos de imagem sequenciais.

Na comparação do PET/CT com a angiotomografia neste estudo, 94% dos pacientes com espessamento e 83% dos pacientes com duplo halo apresentaram captação anormal pela escala visual do PET/CT, mas não houve correlação entre os valores do espessamento da parede do vaso e intensidade de captação ou SUV_{máx} dos vasos estudados. Segundo Kobayashi *et al.*⁽¹⁴⁾, o acúmulo de ^{18}F -FDG nem sempre coincide com o espessamento da parede vascular porque pode representar áreas de inflamação que ainda não progrediram para o desenvolvimento de espessamento vascular, sugerindo, portanto, que a captação no PET/CT seja um processo mais precoce que as alterações vasculares da angiotomografia. Assim, o PET/CT parece

fornecer uma visão mais global do paciente, indicando possíveis áreas de inflamação vascular, com maior benefício nas fases precoces da doença.

O tamanho pequeno da amostra, o desenho transversal e a falta de um critério clínico sensível e padronizado para avaliar a atividade inflamatória na AT foram limitações importantes desse estudo. Em contra-partida, o presente estudo possui um importante diferencial. A maioria dos estudos que avaliam PET/CT são análises retrospectivas de registros médicos⁽²⁷⁾. Neste estudo todos pacientes realizaram os exames de imagem independente da indicação clínica, e todos realizaram avaliação clínica e exames de imagem no mesmo momento.

CONCLUSÃO

Concluindo, os avanços progressivos nos exames de imagem possuem o potencial de transformar a condução da AT. Imagens não invasivas podem facilitar o diagnóstico precoce, identificar recidivas e possibilitar o tratamento mais adequado em uma população de indivíduos jovens, com uma doença potencialmente grave e que pode ocasionar importantes sequelas. No presente estudo, a angiotomografia mostrou bom desempenho para identificar atividade na aorta e o PET/CT não diferenciou os pacientes com atividade da doença daqueles em remissão. Torna-se mandatário a definição de critério clínico de atividade padronizado para referência de estudos de teste diagnóstico com imagens nos pacientes com AT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peter J, David S, Danda D, *et al.* Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Retina*. 2011 Jun;31(6):1170-8.
2. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S191-4.
3. Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann Surg*. 1987 Feb;205(2):157-66.
4. Sun Y, Ma L, Ji Z, *et al.* Value of whole-body contrast-enhanced magnetic resonance angiography with vessel wall imaging in quantitative assessment of disease activity and follow-up examination in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):685-93.

5. Bryl M, Guziński M, Rabczyński M, *et al.* Imaging difficulties in Takayasu arteritis - case report and review of the literature. *Pol J Radiol.* 2012 Oct;77(4):67-71.
6. Eshet Y, Pauzner R, Goitein O, *et al.* The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec;11(2):132-6.
7. Tso E, Flamm SD, White RD, *et al.* Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1634-42.
8. Jiang L, Li D, Yan F, *et al.* Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 8;155(2):262-7.
9. Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, *et al.* Vessel wall inflammation of Takayasu arteritis detected by contrast-enhanced magnetic resonance imaging: association with disease distribution and activity. *PLoS One.* 2015 Dec 31;10(12):e0145855.
10. Khandelwal N, Kalra N, Garg MK, *et al.* Multidetector CT angiography in Takayasu arteritis. *Eur J Radiol.* 2011 Feb;77(2):369-74.
11. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, *et al.* Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1193-200.
12. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, *et al.* The role of ¹⁸F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 May;31(5):627-34.
13. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, *et al.* Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Apr;94(14):e622.
14. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, *et al.* Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with ¹⁸F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med.* 2005 Jun;46(6):917-22.
15. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1122-8.
16. Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Jul;55(7):1159-71.
17. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995 Nov;21(4):1041-58.
18. Hoffman GS. Takayasu arteritis: lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S99-102.
19. Arraes A, Souza A, Sato E *et al.* 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol.* 2016 Jul-Aug;56(4):299-308.

20. Misra R, Danda D, Rajappa SM, *et al.* Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1795-801.
21. Hata A, Noda M, Moriwaki R, *et al.* Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S155-63.
22. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):348-354.
23. Remy-Jardin, Remy J, Baghail F, *et al.* Clinical value of thin collimation in the diagnostic workup of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Aug;175(2):407-11.
24. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, *et al.* 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):439-449.
25. Lee KH, Cho A, Choi YJ, *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 Mar;64(3):866-75.
26. Lee SG, Ryu JS, Kim HO, *et al.* Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis. *Clin Nucl Med*. 2009 Nov;34(11):749-52.
27. Cheng Y, Lv N, Wang Z, *et al.* ¹⁸-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu's arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013. 31 Suppl 75: 22-7.
28. Karapolat I, Kalfa M, Keser G, *et al.* Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1 Suppl 75):S15-21.
29. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636-643.
30. Chung JW, Kim HC, Choi YH, *et al.* Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg*. 2007 May;45(5):906-14.
31. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, *et al.* Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2708-11.
32. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, *et al.* Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000 May;11(5):481-7.
33. Westerterp M, Pruijm J, Oyen W, *et al.* Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Mar;34(3):392-404.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A definição de atividade da doença e remissão representa sempre um grande desafio para os profissionais que cuidam dos pacientes com AT (arterite de Takayasu). Os critérios clínicos não são padronizados e subestimam a real situação inflamatória dos vasos, sugerindo que frequentemente não tratamos de forma adequada esses pacientes. Os exames laboratoriais auxiliam o acompanhamento, mas são inespecíficos. Os exames de imagem trouxeram grande contribuição para o diagnóstico da vasculite de grandes vasos, mas ainda existem muitas dúvidas em relação aos parâmetros a serem utilizados para a definição de atividade durante o acompanhamento desses pacientes.

Este projeto faz parte de uma linha de pesquisa “Estudo do PET/CT nas doenças reumáticas”. O projeto “Estudo da Correlação entre Tomografia Computadorizada do Tórax de Alta Resolução, Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT) e Marcadores de Inflamação da Doença Intersticial Pulmonar na Esclerose Sistêmica” encontra-se concluído e o projeto “Imagens Neurofuncionais na Disfunção Cognitiva em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico” encontra-se em andamento.

O presente estudo foi elaborado na tentativa de identificarmos um melhor método de imagem que defina precocemente atividade da doença nessas pacientes, possibilitando intervenção adequada, antes do desenvolvimento de lesões vasculares irreversíveis. O tamanho da amostra, o desenho transversal e a falta de um padrão-ouro para avaliar a atividade inflamatória na AT foram limitações importantes desse estudo. O fato de grande parte da população ter apresentado critérios de atividade pela angiotomografia e PET/CT sugere atividade de doença mesmo em vigência de tratamento. Estudo longitudinal, com seguimento tanto clínico quanto de imagem será primordial para melhor definirmos os resultados dos exames de imagem deste estudo.

7 PERSPECTIVAS

O soro e plasma dos pacientes foram adequadamente armazenados para análise da concentração de citocinas nos pacientes e comparação com possível atividade da doença. Outra perspectiva é a realização de exames de angiotomografia para seguimento das lesões vasculares estudadas previamente e comparar com as citocinas coletadas. Planejamos também a confecção de um artigo que terá o objetivo de descrever a concordância dos critérios de atividade da AT que foram realizados no mesmo momento dos exames de imagem (NIH, ITAS2010 e os critérios utilizados no presente estudo).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aggarwal A, Chag M, Sinha N, *et al.* Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol.* 1996 Jul 5;55(1):49-55.

Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2013 May;32(5):541-6.

Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, *et al.* Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Aug;63(8):995-1000.

Arend WP, Michel BA, Bloch DA, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34.

Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, *et al.* Absence of Mycobacterium tuberculosis in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2009a Aug;36(8):1682-5.

Arnaud L, Haroche J, Malek Z, *et al.* Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum.* 2009b Apr;60(4):1193-200.

Arraes A, Souza A, Sato E *et al.* 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol.* 2016 Jul-Aug;56(4):299-308.

Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, *et al.* Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Sep;38(9):1764-72.

Bryl M, Guziński M, Rabczyński M, *et al.* Imaging difficulties in Takayasu arteritis - case report and review of the literature. *Pol J Radiol.* 2012 Oct;77(4):67-71.

Chauhan SK, Singh M, Nityanand S. Reactivity of gamma/delta T cells to human 60-kd heat-shock protein and their cytotoxicity to aortic endothelial cells in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2798-802.

Cheng Y, Lv N, Wang Z, *et al.* ¹⁸-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu's arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013. 31 Suppl 75: 22-7.

Chung JW, Kim HC, Choi YH, *et al.* Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg.* 2007 May;45(5):906-14.

Cid MC, Prieto-González S, Arguis P, *et al.* The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodelling at different sites. *APMIS Suppl.* 2009 Jun;(127):10-20.

de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:79-83.

Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S86-91.

Eshet Y, Pauzner R, Goitein O, *et al.* The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec;11(2):132-6.

Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, *et al.* 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Mar;70(3):439-449.

Hata A, Noda M, Moriwaki R, *et al.* Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S155-63.

Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S191-4.

Hoffman GS. Takayasu arteritis: lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S99-102.

Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, *et al.* Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ J.* 2013;77(2):477-83.

Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):3-10.

Jiang L, Li D, Yan F, *et al.* Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 8;155(2):262-7.

Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002 Jul;55(7):481-6.

Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, *et al.* Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *PLoS One.* 2015 Dec 31;10(12):e0145855.

Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 1;120(11):919-29.

Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995 Nov;21(4):1041-58.

Khandelwal N, Kalra N, Garg MK, *et al.* Multidetector CT angiography in Takayasu arteritis. *Eur J Radiol.* 2011 Feb;77(2):369-74.

Kim SY, Park JH, Chung JW, *et al.* Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J Radiol.* 2007 Jul-Aug;8(4):286-94.

Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, *et al.* Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with ¹⁸F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med.* 2005 Jun;46(6):917-22.

Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann Surg.* 1987 Feb;205(2):157-66.

Lee KH, Cho A, Choi YJ, *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 Mar;64(3):866-75.

Lee SG, Ryu JS, Kim HO, *et al.* Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis. *Clin Nucl Med.* 2009 Nov;34(11):749-52.

Lehmann P, Buchtala S, Achajew N, *et al.* ¹⁸F-FDG PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis — a controlled, blinded re-examination of routine PET scans. *Clin Rheumatol.* 2011 Jan;30(1):37-42.

Maffei S, Di Renzo M, Bova G, *et al.* Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2006;1(2):105-12.

Marie I, Proux A, Duhaut P, *et al.* Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009 May;88(3):182-92.

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

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318-23.

Nabi HA, Zubeldia JM. Clinical applications of (18)F-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol.* 2002 Mar;30(1):3-9.

Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Jul;55(7):1159-71.

Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar;77(3):348-354.

Nastri MV, Baptista LP, Baroni RH, *et al.* Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. *Radiographics.* 2004 May-Jun;24(3):773-86.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.

Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu Arteritis. *Presse Med.* 2017 Jul-Aug;46(7-8 Pt 2):e197-e203.

Peter J, David S, Danda D, *et al.* Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Retina*. 2011 Jun;31(6):1170-8.

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 Apr;47(4):403-8.

Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, *et al.* Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1170-6.

Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89.

Sahin Z, Bıçakcıgil M, Aksu K, *et al.* Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 6;14(1):R27.

Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, *et al.* Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S67-70.

Sharma BK, Jain S, Suri S, *et al.* Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S141-7.

Sinha D, Mondal S, Nag A, *et al.* Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2196-202.

Soussan M, Nicolas P, Schramm C, *et al.* Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(14):e622.

Sun Y, Ma L, Ji Z, *et al.* Value of whole-body contrast-enhanced magnetic resonance angiography with vessel wall imaging in quantitative assessment of disease activity and follow-up examination in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):685-93.

Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, *et al.* Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;5(4):422-9.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):2020-35.

Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, *et al.* Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 14;16(6):479.

Tso E, Flamm SD, White RD, *et al.* Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1634-42.

Vaidehi R, Cynthia C, Anjali B, *et al.* CT angiographic imaging characteristics of thoracic idiopathic aortitis. *J Car Comp Tomog.* 2013; (7): 297-302.

Walter MA, Melzer RA, Schindler C, *et al.* The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Jun;32(6):674-81.

Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, *et al.* The role of ¹⁸F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 May;31(5):627-34.

Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, *et al.* Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2000 May;11(5):481-7.

APÊNDICE A - Instrumento de Coleta de Dados

Protocolo pesquisa – Arterite Takayassu

Nome: _____ Registro: _____ Registro Projeto: _____

Data: ___/___/_____

Sexo: ___ Data de nascimento: ___/___/_____ Idade: ___ anos

Etnicidade: _____ anos Cor: ___ B ___ P ___ NB

Renda familiar média mensal: _____ salários – mínimos

Endereço: _____

Telefone (s): () _____

Data do diagnóstico de Arterite Takayassu: ___/___/_____

Início dos Sintomas: ___/___/_____

Sintoma inicial: ___/___/_____

Tempo de doença: _____

Critérios diagnósticos Arterite Takayassu ACR-1990

1. Idade < 40 anos
2. Claudicação de membros
3. Aparecimento ou piora de fadiga ou desconforto muscular de 1 ou mais membros em atividade, principalmente de membros superiores.
4. Pulso braquial reduzido
5. Diminuição de pulso de 1 ou duas artérias braquiais
6. Diferença > 10 mmHg entre pressão arterial de membros superiores
7. Sopros em topografia de artéria aorta aórtica ou subclavicular
8. Anormalidades arteriográficas
9. Estreitamento ou oclusão da aorta, seus ramos primários ou grandes artérias proximais dos membros superiores ou inferiores, não relacionadas a aterosclerose, displasia fibromuscular ou causas similares. As alterações são geralmente focais ou segmentares

Comorbidades:

Comorbidade	Outras:
DM – Tipo ___	
IIAD	
DAC	
HIV	
Tabagismo	
Obesidade	
Obesidade Abdominal	
Dislipidemia (TG/HDL)	
Circunferência Abdominal	

Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC: _____

HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CARDIOVASCULAR:

1- ALGUÉM DA SUA FAMÍLIA TEVE INFARTO/AVF/AVC/MORTE SÚBITA?

() NÃO

() SIM. Quem? () Mãe () Pai () Irmão () Você

OUTRO PARENTE: _____

HISTÓRIA PESSOAL:

1- VOCÊ JÁ INFARTOU (IAM)? () SIM () NÃO

2- VOCÊ JÁ TEVE DERRAME (AVC OU AVE)? () SIM () NÃO

3- VOCÊ JÁ FEZ ANGIOPLASTIA (STENT NO CORAÇÃO)? () SIM () NÃO

PARA MULHERES:

4- VOCÊ ESTÁ NA MENOPAUSA? () SIM () NÃO

5- VOCÊ FAZ REPOSIÇÃO HORMONAL? () SIM () Não

Medicações em uso atual (último).

Medicação	Dose diária	Medicação	Dose diária
Fludocetona			
Metotrexato () SO () Oral			
Antiácidos			
Imunobiológicos () Anti TNF)			

Imunossupressores usados previamente para artrose de Takayasu

Azatiopina ()	Ciclofosfamida (pulso)	AAC()	
Metotrexato ()	Pulso metilprednisolona ()	Estanozolol()	

Exames recentes – Lista: _____

Exame	Tempo ()	Tempo()
Tbc		
Ht		
VCM		
HctM		
LC		
Neutrófilos		
Linfócitos		
Eosinófilos/Monócitos		
Plaquetas		
VHS		
PCR		
Ureia		
Creatinina		
Osteonú		
Clearance de creatinina (medido ou calculado)		

Outros: _____

Exames de Imagem: Previos para Takayasu**Duplex Arterial**
Sítios Realizados

Alterações Encontradas

Angiografia
Sítios Realizados

Alterações encontradas

Angioressonância
Sítios realizados

Alterações encontradas

Angiotomografia

Sítios realizados

Alterações encontradas

Critérios para Artrose Takayasu segundo Critérios Radiográficos.Do momento Diagnóstico.
Atualmente.**Critérios de atividade de artrose Takayasu segundo a NIH**

Qualquer espessura
Erosões VHS
Presença de isquemia (claudicação, diminuição ou ausência de pulso, sono, dor em grandes vasos, ou assimetria de pressão arterial)
Novas alterações angiográficas (será realizado a Angio TC)

Considerar absente o aparecimento de dois ou mais parâmetros acima
NIH- National Institute of Health
VHS- velocidade de hemossedimentação

*A AngioTC será o método de imagem adotado nos pacientes do estudo para avaliação dos critérios de atividade segundo a NIH.

Questionário Informativo para Exames Radiológicos com uso de Contraste Iodado

Nome: _____

Município: _____

Data: _____

Você fará um exame de angiotomografia (angioTC), solicitada por seu médico assistente. Este exame utiliza RX (radiação ionizante) para a geração de imagens, sendo antes do exame, serão feitos dois exames muito básicos, em um prazo de poucos minutos no intuito de acompanhar a sua doença e consequentemente tratá-la adequadamente. Para a realização de seu exame, será necessário a administração de contraste por via endovenosa para melhorar dentro as imagens, estes contrastes contém iodo em sua composição. Para diminuir ainda mais os riscos, solicitamos que você preencha o questionário abaixo.

	sim	não
Já fez uso de contraste iodado? (angiografia excretora, angiografia, urografia)		
Teve alguma reação ao contraste? (caso?)		
Tem algum tipo de alergia?		
Tem algum tipo de doença e medicamentos?		
Alergia alimentar? (leite, carne, carne no porco)		
Portador de Diabetes?		
Usa alguma medicação em seu sangue ou medicação?		
Portador de doença renal? (insuficiência renal, insipididade?)		
Fez hemodiálise?		
Tem algum alergia?		
Tem asma ou bronquite?		
Fez uso de antiácido antes do exame?		
Qual? (Antiácido ou outro?)		
Gravidez recente? (quando?)		
Qual?		
Fez uso de algum medicamento anteriormente? Qual?		
É portador de alguma doença cardíaca? (infarto, insuficiência cardíaca, Angina?)		

Destile o seu nome e endereço e disponibilidade para avaliação cujo resultado será enviado.
Declaro que eu entendo e autorizo a realização de angiogramografia com administração de contraste

Belo Horizonte, de de
ACD:

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

PROJETO:

Dados do Paciente:

Nome: _____ RG: _____ CPF: _____

O(A) Sr.(Sra.) está sendo convidado(a) a participar voluntariamente de um estudo que envolve a administração de uma substância conhecida como “contraste radioativo” (^{18}F -FDG) que irá melhorar a visualização de células inflamatórias nas paredes das grandes e médias artérias do seu corpo. O estudo será feito por meio de uma máquina denominada PET/CT. As informações que este estudo irá trazer ao seu médico serão muito importantes, pois ele poderá avaliar melhor sua doença. Esse exame diagnóstico alternativo está sendo oferecido ao(à) Sr.(Sra.), como forma de auxiliar outros exames realizados (ex.: tomografia computadorizada). Para que o(a) Sr.(Sra.) possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

Até o momento, várias técnicas vêm sendo utilizadas na avaliação de pacientes com arterite de Takayasu. Entretanto, em muitas situações, a inflamação das artérias não é visualizada e deixam de ser tratadas. O exame com ^{18}F -FDG tem apresentado bons resultados no diagnóstico da inflamação em artérias de tamanhos médio e grande. Os estudos realizados até o momento mostraram que o exame com ^{18}F -FDG identificou melhor o processo inflamatório que as técnicas diagnósticas atuais. Assim, esperamos que este estudo possa auxiliar o seu médico no tratamento de sua doença.

Os pacientes avaliados pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG estão sendo convidados a participar desse estudo. Os achados deste estudo poderão ser de grande importância no planejamento do tratamento que o(a) Sr.(Sra.) receberá. Dessa forma, estamos convidando-o(a) a participar do presente estudo, pois acreditamos que o exame com ^{18}F -FDG irá auxiliar muito seu tratamento.

O objetivo desse estudo é avaliar o poder diagnóstico do PET/CT através do ^{18}F -FDG na visualização da inflamação de pacientes com arterite de Takayasu. Além disso, o estudo pretende avaliar o valor das imagens na predição (evolução) do estado da doença e compará-lo com os resultados do exame de sangue e com a angiografia realizada pela tomografia computadorizada (AngioTC).

Se o(a) Sr.(Sra.) concordar em participar deste estudo, além dos exames diagnósticos normalmente utilizados (ex. tomografia computadorizada, ultrassom), o(a) Sr.(Sra.) receberá uma medicação na veia (^{18}F -FDG). Essa substância, conhecida como “contraste radioativo”, não é a mesma utilizada na tomografia computadorizada. O exame será feito no Centro de Imagem Molecular da FM-UFMG. No dia do exame, o(a) Sr.(Sra.) deverá estar em jejum (ficar sem se alimentar) por 4 a 6 horas antes do início do exame. Antes de receber o ^{18}F -FDG, o(a) Sr.(Sra.) fará um exame de sangue para verificar o açúcar (glicose) no seu sangue. Se o açúcar estiver maior que 190 mg/dL, o(a) Sr.(Sra.) não poderá realizar o exame. Uma hora depois da injeção, o(a) Sr.(Sra.) será encaminhado(a) à sala do equipamento de PET/CT onde as imagens do seu corpo serão feitas. Este exame demora normalmente 45 minutos. Além da imagem, iremos retirar um pouco de sangue de sua veia para exames laboratoriais. A injeção (ou a retirada de sangue) realizada na veia pode resultar em dor no local da injeção ou manchas rochas que irão desaparecer em alguns dias.

É importante lembrar que o(a) Sr.(Sra.) pode optar por não participar do estudo, realizando apenas os exames diagnósticos previstos originalmente.

Os riscos que podem ocorrer ao participar do estudo estão relacionados ao uso do FDG, assim como, ao uso de radiação emitida pelo F-18. Como o FDG é uma droga semelhante à existente no nosso organismo, até o momento, não se observou nenhum efeito adverso. Com relação aos riscos relacionados ao uso do F-18, a radiação recebida é semelhante à radiação utilizada nos estudos de tomografia computadorizada. Ou seja, os valores estão dentro de um limite aceitável. Após o estudo com PET/CT, o(a) Sr.(Sra.) não precisará de cuidados especiais, pois o F-18 irá desaparecer do seu corpo rapidamente. Apesar dos improváveis efeitos adversos descritos acima, acreditamos que o estudo possa auxiliar o seu médico no planejamento do tratamento do sua doença.

Além da equipe de saúde que cuidará do(a) Sr.(Sra.), seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética e pela equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome NÃO será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação científica, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico serão realizados independentemente de sua participação neste estudo.

NÃO haverá qualquer custo ou qualquer outro tipo de ressarcimento ou compensação para o Sr. pela sua participação no estudo, visto que o estudo é institucional e NÃO possui patrocínio para sua realização.

É importante que o(a) Sr.(Sra.) saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que o(a) Sr.(Sra.) pode se recusar a participar sem penalidades ou perda de benefícios aos quais tem direito. O(A) Sr.(Sra.) poderá se retirar do estudo em qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios.

Nós estimulamos ao(à) Sr.(Sra.) ou aos seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, entre em contato com o Prof. Marcelo Mamede (responsável pelo projeto), no Centro de Imagem Molecular (Faculdade de Medicina - UFMG, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Belo Horizonte - (0xx31) 3409-8052); com Dra. Fabricia Fonseca Simil, no 2º andar Ambulatório Bias Fortes (Serviço de Reumatologia - Alameda Álvaro Celso, (0xx31) 34099532) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Av. Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Campus Pampulha - Belo Horizonte - (0xx31) 3409-4592) com questões relacionadas à ética.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar deste estudo. Entendo que poderei ser submetido a exames laboratoriais e de imagem adicionais aos necessários para meu tratamento e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / _____

(Assinatura do Paciente)

dia mês ano

(Nome do Paciente - letra de forma)

(Assinatura de Testemunha, se necessário)

____ / ____ / ____
dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento)

____ / ____ / ____
dia mês ano

APÊNDICE C - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

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

Projeto: CAAE – 32148014.0.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Gilda Aparecida Ferreira**
Departamento de Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de agosto de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Atividade inflamatória em pacientes com arterite de Takayasu**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG