

Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons nas Doenças Cardiovasculares Inflamatórias

Positron Emission Tomography in Inflammatory Cardiovascular Diseases

Renata Christian Martins Felix^{1,2,3}, Clécio Maria Gouveia¹, Michel Pontes Carneiro², Claudio Tinoco Mesquita³

Instituto Nacional de Cardiologia¹, Instituto Nacional de Câncer², Rio de Janeiro, RJ; Universidade Federal Fluminense³, Niterói, RJ - Brasil

Introdução

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma tecnologia do campo da Medicina Nuclear, concebida no final da década de 1950 com o objetivo de mapear a função cerebral. O desenvolvimento da técnica e a produção de novos radiofármacos emissores de pósitrons possibilitaram seu emprego incipiente na prática clínica a partir dos anos 1980-1990¹. Ultimamente, os equipamentos consistem de um sistema que integra a PET e a tomografia computadorizada (CT), trazendo vantagens de melhora da qualidade da imagem e correlação anatômica dos achados metabólicos². Sua aplicabilidade tem se ampliado em todo o mundo nos últimos anos.

Fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG) é o radiofármaco mais utilizado para a realização de exames de PET, em razão da meia-vida física relativamente longa (110 minutos) em relação a materiais emissores de pósitrons, enquanto alguns outros possuem meia-vida de pouquíssimos minutos ou até segundos; e também por apresentar um papel biológico bem definido no metabolismo glicolítico¹.

Warburg observou na década de 1930 que células tumorais utilizam preferencialmente glicose como substrato energético, abrindo caminho para que posteriormente novas investigações demonstrassem o potencial do ¹⁸F-FDG como marcador metabólico de atividade tumoral, inclusive com diferença de captação de acordo com o grau de malignidade do tumor¹.

¹⁸F-FDG é um derivado da glicose ligado ao flúor radioativo que, após administração intravenosa, é transportado pela membrana celular através de receptores transportadores de glicose (GLUT). Existem aproximadamente 13 subtipos de GLUT, mas apenas alguns se destacam, como o GLUT 1, que apresenta aumento de sua expressão nas células tumorais. No meio intracelular, o ¹⁸F-FDG é metabolizado por uma hexoquinase, assim como a glicose, a ¹⁸F-FDG-6-fosfatase, que não continua na via metabólica em razão da presença do flúor em sua molécula. A membrana celular é impermeável

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/etiologia; Doenças Cardiovasculares/complicações; Inflamação; Tomografia por Emissão de Pósitrons.

Correspondência: Instituto Nacional de Cardiologia •

Rua das Laranjeiras, 374, 22240-006, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: renatafelix@cardiol.br/renata.felix@inc.saude.gov.br

Artigo recebido em 22/08/2014; revisado em 25/08/2014; aprovado em 01/09/2014.

a ¹⁸F-FDG-6-fosfatase, fazendo que haja acúmulo desse metabólito nas células metabolicamente ativas, permitindo a realização das imagens³.

A tecnologia da imagem da PET permite quantificar a concentração do ¹⁸F-FDG nos tecidos. O parâmetro mais comumente utilizado é o SUV (Standard Uptake Value), sigla em inglês, que pode ser traduzida como Valor de Captação Padronizado. O SUV corresponde à medida da concentração do ¹⁸F-FDG realizada pelo equipamento em um determinado tecido dividido pela dose injetada do material, ajustada para o peso. Essa medida tem demonstrado implicações diagnósticas e prognósticas⁴.

Atualmente, a principal aplicação da PET-CT é no campo da oncologia, sendo utilizada para diferenciação entre lesões benignas e malignas, para estadiamento e avaliação de resposta terapêutica de diversos tumores. O método também tem sido aplicado no diagnóstico diferencial entre demências e depressão, na neuropsiquiatria; no diagnóstico, localização e acompanhamento de processos inflamatórios e infecciosos, refletindo o aumento da demanda energética das células inflamatórias; e na cardiologia tem o uso estabelecido para pesquisa de viabilidade miocárdica².

Muitos artigos estão sendo publicados demonstrando o papel dessa tecnologia na avaliação das doenças inflamatórias e infecciosas do sistema cardiovascular⁵.

O objetivo deste artigo é promover uma revisão da literatura acerca desse tema para identificar em que situações clínicas há evidências da utilidade da PET-CT na avaliação diagnóstica e terapêutica.

Metodologia

Foi realizada revisão da literatura de artigos publicados através das seguintes bases de dados: PubMed e Medline.

Os termos utilizados foram: FDG, *fluorodeoxyglucose*, *Positron Emission Tomography*, *PET/CT (AND) cardiovascular inflammation*, *cardiac sarcoidosis*, *endocarditis*, *pericarditis* e *myocarditis*.

Por meio da avaliação dos resumos foram excluídos artigos que não tratavam sobre o tema.

Resultados

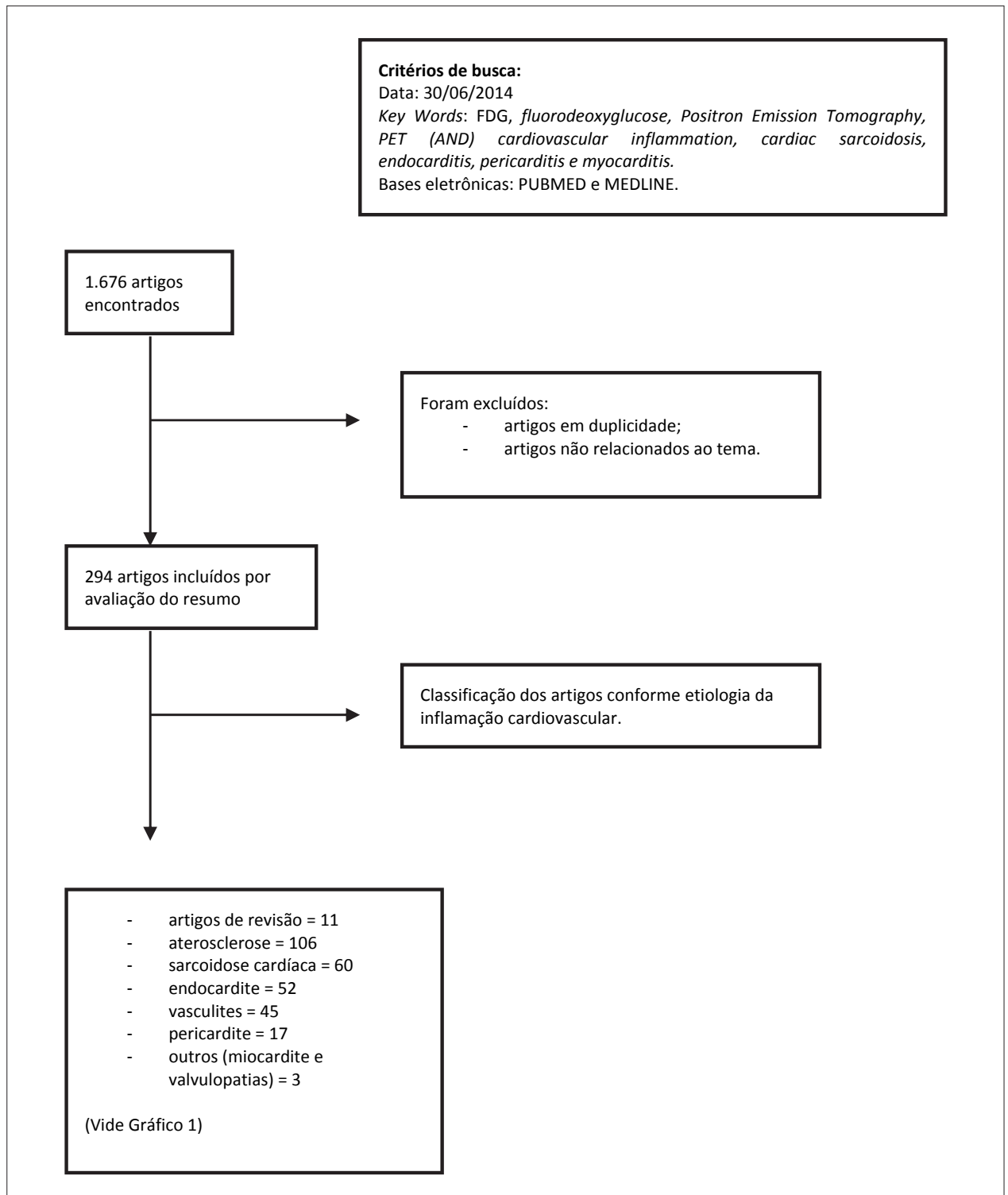
A pesquisa com a combinação de todos os termos acima relacionados retornou 1.676 artigos, em consulta realizada até 30 de junho de 2014. Após exclusão de artigos em duplicidade, foram selecionados 294 artigos de acordo

com a análise visual de correlação com o tema estudado, entre os anos 1999 e 2014.

Aproximadamente 65% dos artigos foram publicados entre os anos 2011 e 2014, demonstrando a contemporaneidade do assunto.

Foram identificados 11 artigos de revisão. Poucos abordam o tema de forma ampla, observando-se que algumas publicações se detêm na aterosclerose, e outros, apenas em doenças inflamatórias de outras etiologias^{5,6}.

Fluxograma de execução da pesquisa:



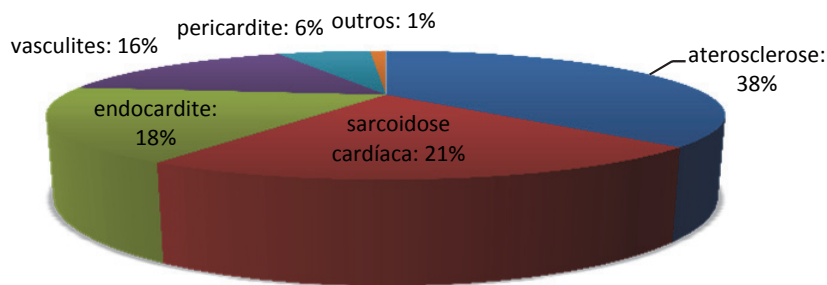


Gráfico 1 – Distribuição dos artigos conforme etiologia da inflamação cardiovascular. (Outros = representa miocardite e valvulopatias.)

Por serem os assuntos mais comuns, analisaremos a partir de agora algumas evidências acerca do papel da PET-CT na aterosclerose, na sarcoidose cardíaca, na endocardite e nas vasculites. Também citaremos de forma breve outros processos inflamatórios.

Papel da PET-CT na avaliação da aterosclerose

Aterosclerose é um processo inflamatório sistêmico associado à formação de placas lipídicas na parede dos vasos. A placa aterosclerótica geralmente evolui por décadas, compreendendo lesões não obstrutivas, obstrutivas estáveis e placas vulneráveis (ou instáveis). Estas últimas são suscetíveis a ruptura e trombose arterial aguda, que é responsável por eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico⁷.

A placa vulnerável se caracteriza pela presença de uma fina capa fibrótica e um centro rico em lipídios ou necrótico. Modalidades de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética podem estimar a densidade dos tecidos e demonstrar tais componentes; no entanto, a identificação de placas que estão na iminência de induzir eventos agudos constitui um desafio⁷.

PET com ¹⁸F-FDG tem sido avaliado como um método de imagem capaz de desempenhar o papel de marcador molecular da placa vulnerável pela sua capacidade de sinalizar processos inflamatórios em atividade⁸.

O primeiro estudo utilizando fluordesoxiglicose para identificar a inflamação em placas culpadas por evento cardiovascular agudo foi publicado em 2002⁹. Foi demonstrada captação de ¹⁸F-FDG na placa culpada em todos os pacientes com ataque isquêmico transitório recente e obstrução de carótida de, no mínimo, 70%. Apesar do pequeno número de indivíduos, essa foi a primeira evidência direta do processo inflamatório aterosclerótico em artérias culpadas.

Posteriormente, Tawakol e cols.¹⁰ demonstraram que é possível correlacionar o grau de captação de ¹⁸F-FDG vascular com o grau do processo inflamatório, pela análise histopatológica de placas ateroscleróticas removidas durante a realização de endarterectomia de carótida, identificando diferenças no conteúdo de macrófagos, que estão associados ao processo inflamatório aterosclerótico⁷.

Uma das aplicações mais interessantes do ¹⁸F-FDG na aterosclerose é a avaliação da resposta terapêutica. Tahara e cols.¹¹ demonstraram redução significativa na intensidade de captação na carótida após três meses de tratamento com sinvastatina em comparação com o tratamento dietético, demonstrando o efeito anti-inflamatório da droga associado à redução do colesterol LDL e elevação do colesterol HDL.

É possível não só associar os fatores de risco cardiovascular com a captação vascular de ¹⁸F-FDG¹², como também prever desfechos clínicos, conforme demonstrado em estudo com 513 pacientes oncológicos com fatores de risco para doença aterosclerótica que realizaram PET-CT com ¹⁸F-FDG e foram avaliados quanto à presença de inflamação na aorta ascendente¹³. Após acompanhamento médio de quatro anos, observou-se número superior de eventos cardiovasculares naqueles com maior captação do radiotraçador, mesmo após ajuste para idade e fatores clínicos, demonstrando o impacto prognóstico do método.

Avaliação da aterosclerose coronariana

A análise das artérias coronarianas pela PET-CT é especialmente desafiadora por dois principais motivos: a captação fisiológica do radiotraçador pelo miocárdio¹⁴, que torna difícil a adequada identificação das coronárias e de processos patológicos do miocárdio; e o pequeno tamanho dos vasos coronarianos, que estão no limite da resolução espacial do equipamento e só têm boa visualização quando apresentam forte intensidade de captação¹⁵.

Muitos grupos têm se dedicado ao assunto e parece que uma satisfatória supressão da captação miocárdica possibilita a avaliação das coronárias epicárdicas proximais, tornando a questão da resolução espacial menos significativa. As estratégias empreendidas para esse objetivo empregam o princípio do desvio metabólico do miocárdio para utilização de ácido graxos ao invés de glicose¹⁵ com sucesso satisfatório^{16,17}.

Rogers e cols., compararam pacientes que realizaram angioplastia com implante de *stent* em quadro de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) com os que foram submetidos ao procedimento de forma eletiva. Demonstrou-se captação

intensa de ^{18}F -FDG nos segmentos coronarianos que receberam *stent* em SCA em contraste com aqueles que não estavam em processo agudo. Além da captação na “artéria culpada”, os pacientes com SCA apresentaram maior captação na aorta ascendente e no tronco da coronária esquerda, ressaltando o aspecto sistêmico da doença¹⁸. Este estudo corroborou o papel do ^{18}F -FDG como marcador de atividade inflamatória na doença aterosclerótica coronariana.

Além do ^{18}F -FDG, o ^{18}F -NaF (fluoreto) tem sido estudado como marcador de aterosclerose coronariana e de outros vasos¹⁹. Sua principal aplicação é na avaliação do esqueleto devido à deposição na superfície de cristais de hidroxiapatita que compõem a matriz óssea. Ele é capaz de identificar áreas de calcificação ativa²⁰. Parece que a captação de fluoreto nos vasos está associada ao processo de remodelamento ativo da placa, identificando sua maior suscetibilidade¹⁹. Mais estudos são necessários para determinar seu papel nesse cenário.

Com o intuito de estabelecer o valor dos métodos de imagem na identificação e manejo de pacientes com placa vulnerável, está em curso o estudo *Bioluminescence - High Risk Plaque Initiative*, prospectivo, que pretende incluir 6.500 voluntários, que serão submetidos a ultrassom vascular, ressonância magnética, tomografia computadorizada e PET-CT, com acompanhamento de três anos²¹. Os resultados poderão trazer informações que nos auxiliarão na avaliação do risco cardiovascular.

Papel da PET-CT na sarcoidose cardíaca

A sarcoidose é uma doença sistêmica, de causa desconhecida, caracterizada pela presença de granuloma não caseoso²². O envolvimento cardíaco pode ser tão frequente quanto 76% dos pacientes, como já observado em estudo de autópsia. No entanto, ocorre importante subdiagnóstico em vida. O acometimento do miocárdio pode ser responsável por metade dos casos fatais²³.

O diagnóstico da doença é sempre confirmado pela biópsia de um órgão supostamente envolvido. Entretanto, como a doença cursa com remissões e recidivas, é importante identificar se o processo inflamatório está em atividade, pois isso determina o manejo clínico, que tem como seu principal pilar a corticoterapia²².

O primeiro relato de utilização de ^{18}F -FDG para avaliação de sarcoidose cardíaca foi publicado em 2003²⁴. Os critérios de interpretação das imagens têm variado desde a análise visual até a aplicação do SUV e de índices da captação da ^{18}F -FDG. A análise visual identifica como doença em atividade padrões em que há captação heterogênea do radiotraçador pelo miocárdio com áreas focais de maior intensidade, o que tem demonstrado uma sensibilidade muito alta, mas especificidade variável²⁴. A semiquantificação, pelo SUV nos segmentos miocárdicos ou por índices que comparam o SUV do coração com o do sangue, têm sensibilidade elevada e melhor especificidade^{25,26}.

Revisão sistemática recente²⁷ demonstrou sensibilidade de 89% e especificidade de 78% para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca pelo ^{18}F -FDG, utilizando como padrão de referência os critérios do Ministério da Saúde japonês, que são aplicados universalmente.

Comparação com outros métodos de imagem sugere que o ^{18}F -FDG tem sensibilidade superior ao citrato de ^{67}Ga ^{24,28}, radiotraçador empregado para pesquisa de processos inflamatórios. Outra vantagem é a melhor resolução espacial das imagens de PET e menor exposição à radiação²⁸.

Quanto à Ressonância Magnética (RM), o ^{18}F -FDG tem demonstrado sensibilidade superior; no entanto, com especificidade menor. Parece que ambos os métodos podem ser utilizados de forma complementar, pois a PET/CT pode detectar lesões em atividade inflamatória enquanto a RM pode demonstrar áreas de fibrose e estimar a função cardíaca. Uma das vantagens da Medicina Nuclear sobre a RM é a possibilidade de sua aplicação em pacientes com dispositivos cardíacos implantáveis²⁹.

Mc Ardle e cols. demonstraram em 2013³⁰ que pode haver associação entre o resultado do estudo com ^{18}F -FDG e a apresentação clínica da sarcoidose cardíaca. Eles evidenciaram que pacientes com taquicardia ventricular apresentam quantificação pelo SUV com valores mais elevados que os com bloqueio atrioventricular. Entre estes últimos, observa-se maior proporção de captação no septo basal. Esse estudo sugere que o grau de captação do radiotraçador e sua localização podem auxiliar na compreensão do quadro clínico do paciente e em seu manejo terapêutico. Blankstein e cols.³¹ demonstraram em 118 pacientes que aqueles com defeitos de perfusão e captação focal de ^{18}F -FDG na mesma topografia apresentam maior risco de taquicardia ventricular e morte súbita, demonstrando o papel da PET-CT na avaliação prognóstica na sarcoidose cardíaca.

Existem evidências de que o ^{18}F -FDG é útil na avaliação da resposta terapêutica³², observando-se redução da captação do radiotraçador após corticoterapia associada a elevação na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A Figura 1 demonstra as imagens de PET com ^{18}F -FDG em paciente com diagnóstico prévio de sarcoidose cardíaca que apresentou piora da função cardíaca, levantando a suspeita de reativação da doença. A captação heterogênea do radiotraçador no ventrículo esquerdo, mesmo após protocolo de supressão da captação fisiológica, confirmou a hipótese clínica. Apresentava também dor nos membros inferiores. Observa-se captação anômala do radiotraçador na musculatura das pernas sugerindo processo inflamatório também nessa topografia.

As indicações para utilização da PET-CT com ^{18}F -FDG no cenário da sarcoidose³³, conforme adotado pelo Instituto de Cardiologia da Universidade de Ottawa, no Canadá, são descritas na Quadro 1.

Papel da PET-CT na endocardite infecciosa e infecções de dispositivos intracardíacos

O diagnóstico de endocardite infecciosa permanece desafiador apesar do aparato diagnóstico disponível. A hemocultura positiva e a presença de vegetação ao ecocardiograma são os pilares que confirmam a suspeita clínica. No entanto, nem sempre essa combinação é facilmente demonstrada. Por sua elevada morbidade e mortalidade, identificar endocardite infecciosa é imperioso para o adequado tratamento³⁴.

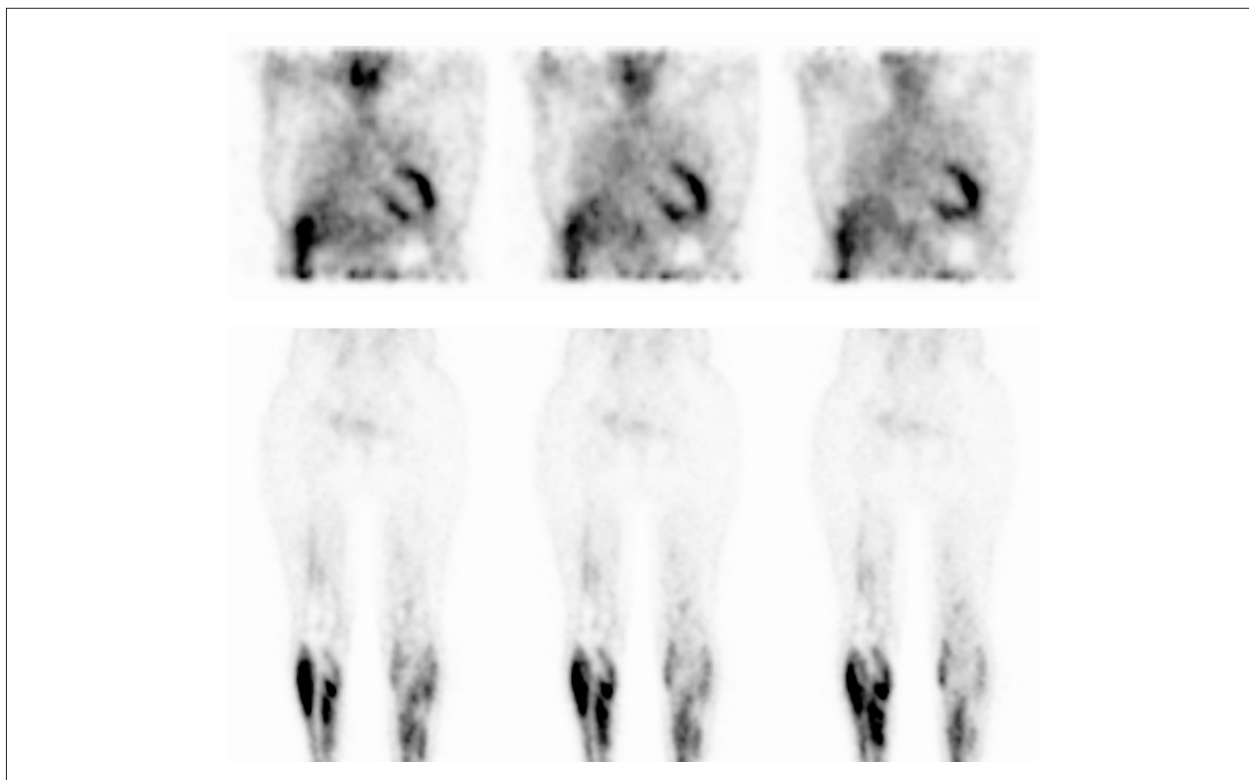


Figura 1 – Exame com ^{18}F -FDG em paciente com diagnóstico de sarcoidose cardíaca e reativação da doença.

Quadro 1 – Situações clínicas em que se deve considerar o uso de ^{18}F -FDG

Paciente < 55 anos, apresentando BAV de 2° ou 3° grau, de etiologia desconhecida.

TV monomórfica não explicada, na ausência de doença aterosclerótica coronariana e de outras doenças miocárdicas conhecidas.

Paciente com sarcoidose extracardíaca, com ECG, ecocardiograma ou Holter anormais, com suspeita de sarcoidose cardíaca; para guiar a biópsia.

Paciente com sarcoidose cardíaca estabelecida, para avaliar a resposta terapêutica.

BAV: bloqueio atrioventricular; TV: taquicardia ventricular; ECG: eletrocardiograma. Adaptado de Mc Ardle e cols.³³.

Assim, novos elementos diagnósticos têm sido propostos em adição aos tradicionais Critérios de Duke³⁴. Entre eles, há a sugestão de inclusão da imagem de PET-CT com ^{18}F -FDG³⁵.

Em 2004, Yen e cols.³⁶ demonstraram a captação de ^{18}F -FDG em seis pacientes que apresentavam diagnóstico de endocardite pelos Critérios de Duke, nos mesmos sítios demonstrados pelo ecocardiograma.

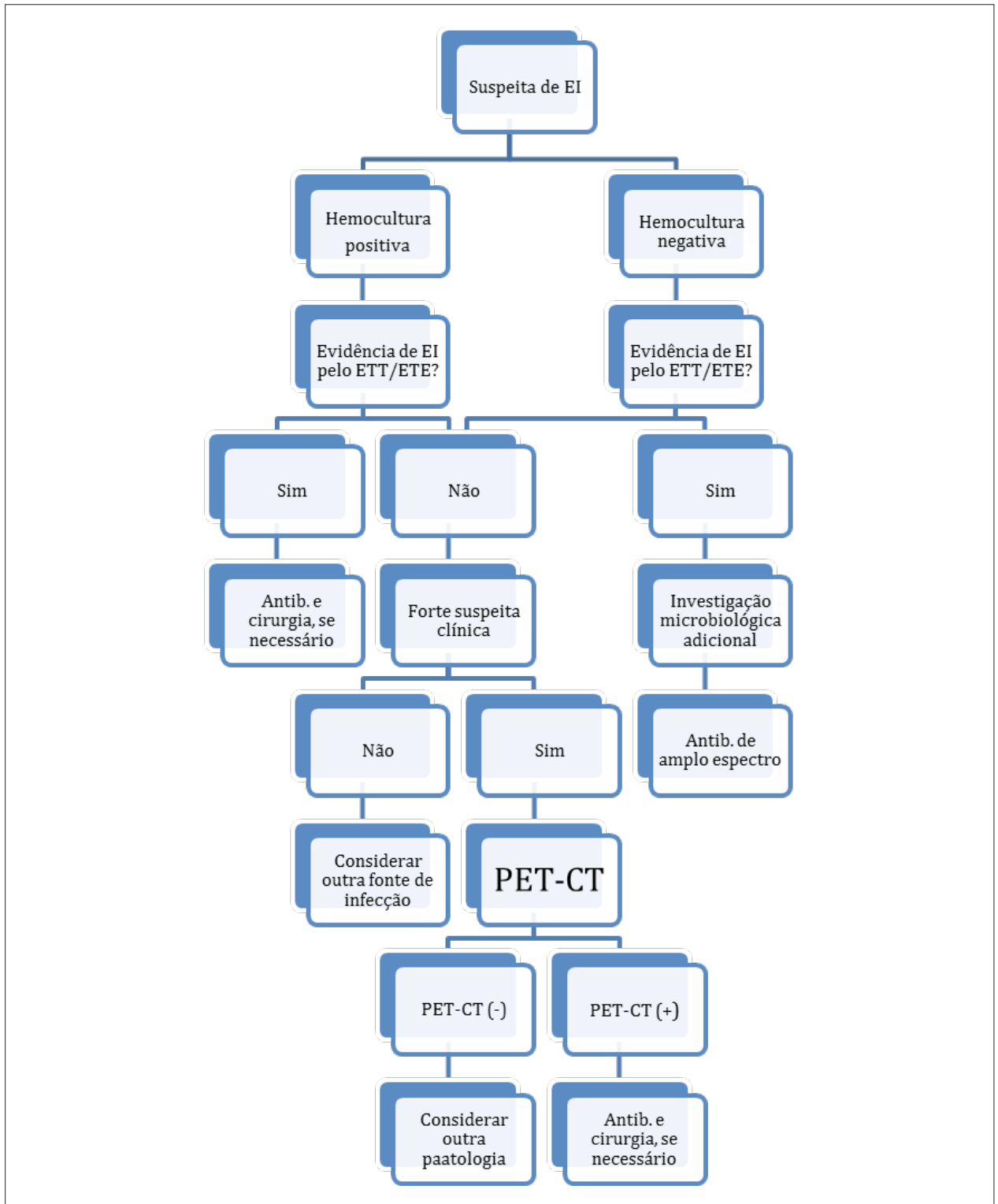
Desde então, séries de casos têm sido publicadas demonstrando que PET/CT pode ser útil no cenário da endocardite infecciosa, podendo contribuir para o diagnóstico, principalmente quando há a suspeita clínica; no entanto, hemoculturas e ecocardiograma são inconclusivos, no acompanhamento do tratamento, e na avaliação de embolização séptica, devido à realização de imagens de corpo inteiro³⁷.

Além da avaliação da valva nativa, há aplicação do ^{18}F -FDG no diagnóstico de infecção de prótese valvar. Saby e cols.³⁵, em análise prospectiva de 72 pacientes com suspeita de infecção protética, encontraram sensibilidade de 73% e especificidade de 85% para a PET-CT³⁵. Nesse importante estudo, o acréscimo da PET-CT aos Critérios de Duke permitiu estabelecer o diagnóstico definitivo de endocardite de prótese em 97% dos casos contra 70% quando se utilizaram apenas os critérios tradicionais.

Limitações do método nesses casos estão associadas a lesões pequenas, especialmente quando menores que 4 mm³⁸, e uso concomitante de antibioticoterapia que pode reduzir a intensidade da inflamação³⁹, além da necessidade de adequada supressão da captação fisiológica miocárdica, que já comentamos anteriormente. Precocemente após procedimentos cirúrgicos, a captação do radiotraçador pode ocorrer em razão do processo inflamatório cicatricial, o que pode reduzir a especificidade do método⁴⁰.

Millar e cols.³⁷ publicaram revisão sobre o tema, sugerindo algoritmo que inclui a PET-CT na investigação

de pacientes com suspeita de endocardite infecciosa (Algoritmo 1).



Algoritmo 1 – Algoritmo proposto para investigação de endocardite infecciosa. Adaptado de Plank e cols. EI: endocardite infecciosa; Antib.: antibioticoterapia.

Artigo de Revisão

Pacientes com suspeita de infecção de aparelhos cardiovasculares implantáveis, como marca-passos ou cardioversor-desfibrilador, podem se beneficiar do estudo com fluordesoxiglicose, tanto para o diagnóstico como para avaliação da extensão do acometimento infeccioso, o que tem impacto na decisão terapêutica. Sarrazin e cols.⁴¹ encontraram sensibilidade de 88% e especificidade de 100%.

As indicações para a utilização da PET-CT na endocardite infecciosa e na infecção de dispositivos intracardíacos estão relacionadas no Quadro 2, conforme proposto por Millar e cols.³⁷.

Estudos demonstram a utilidade do ¹⁸F-FDG no diagnóstico de infecção de prótese vascular, com acurácia diagnóstica maior que 95%⁴², superior à tomografia computadorizada utilizada isoladamente^{42,43}. O padrão de captação focal no local da prótese demonstra alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção, enquanto a presença de captação linear difusa pode ser interpretada como reação inflamatória à presença do material protético⁴⁴.

Papel da PET-CT nas vasculites

As vasculites representam um processo inflamatório dos vasos sanguíneos, em que há infiltrado leucocitário e dano estrutural da parede vascular e tecido adjacentes. São classificadas de acordo com o tamanho dos vasos acometidos. As principais vasculites de grandes vasos são a arterite de células gigantes e a arterite de Takayasu. As vasculites de vasos médios compreendem a poliarterite nodosa, em adultos, e doença de Kawasaki, em crianças. Outras vasculites envolvem vasos de médio e pequeno calibres⁴⁵.

O diagnóstico dessas doenças pode ser desafiador, principalmente nos estágios iniciais da doença, pois geralmente os sintomas não são específicos. A confirmação é realizada pela biópsia; no entanto, os exames de imagem têm importante papel na avaliação da extensão do processo inflamatório e de suas consequências, como a estenose vascular⁴⁵.

Pela limitação de sua resolução espacial, a PET-CT com ¹⁸F-FDG tem se mostrado útil nos casos de vasculite de grandes vasos, embora haja referências isoladas de seu uso em processos inflamatório de vasos menores⁴⁵.

A arterite de Takayasu acomete a aorta e seus principais ramos torácicos; afetando principalmente mulheres jovens ou de meia-idade. Cursa comumente com recorrências. A identificação da atividade da inflamação é essencial para

a implementação da corticoterapia⁴⁶. VHS e proteína-C reativa são marcadores inespecíficos do recrudescimento do processo inflamatório⁴⁷. A PET-CT pode demonstrar se a doença está ativa, quantificar sua intensidade, de acordo com o grau de captação, e sua extensão, devido à sua capacidade de realizar imagens de todo o corpo⁴⁸.

Nas fases precoces da doença, a captação vascular apresenta padrão linear, sendo mais comum a distribuição em placas nas fases mais tardias⁴⁸.

Tezuka e cols.⁴⁶, utilizando avaliação semiquantitativa com SUV, observaram que valores a partir de 2,1 estão associados a sensibilidade de 92,6% e especificidade de 91,7% para diagnóstico e para avaliação de recidiva de Takayasu, provando ser superior aos marcadores séricos inflamatórios.

Meta-análise de seis estudos⁴⁹ demonstrou sensibilidade de 70,1% e especificidade de 77,2% do ¹⁸F-FDG para o diagnóstico de arterite de Takayasu, ressaltando seu valor adicional em relação aos métodos diagnósticos atuais. Uma das principais vantagens da Medicina Nuclear é a capacidade de identificar o processo inflamatório antes da evolução para a estenose vascular⁴⁸.

A redução da captação do radiotraçador está associada a melhora clínica e redução do espessamento da parede da aorta⁵⁰.

Na Figura 2, demonstramos o caso de um jovem com diagnóstico de arterite de Takayasu, em que o ¹⁸F-FDG demonstrou a atividade da doença e a melhora da captação após implementação da terapia.

A arterite de células gigantes, ou arterite temporal, acomete pessoas acima de 50 anos; envolvendo a aorta e seus ramos, em especial a artéria temporal. Pelo seu pequeno calibre, normalmente a PET-CT tem dificuldades em avaliar a artéria temporal; no entanto, pode analisar os demais ramos envolvidos⁵¹. Tipicamente, os vasos demonstram captação linear e contínua, de moderada intensidade⁵².

Meta-análise utilizando seis estudos descreveu sensibilidade de 80% e especificidade de 89% para o diagnóstico da doença⁵².

Assim como na doença de Takayasu, a redução da captação se correlaciona com a melhora clínica e a PET-CT parece ser mais acurada que a ressonância magnética para o seguimento clínico⁵³.

A PET-CT pode ser indicada no cenário das vasculites, conforme sugestão de Zerizer e cols.⁵⁴, demonstrada no Quadro 3.

Quadro 2 – Indicações de utilização de PET-CT nos casos de endocardite infecciosa e infecção de dispositivos intracardíacos

Casos de endocardite infecciosa ou infecção de dispositivo intracardíaco, que são de difícil diagnóstico devido a achados negativos no ecocardiograma e/ou hemocultura.

Casos de febre de origem obscura ou bacteremia de foco desconhecido em pacientes com dispositivos intracardíacos ou em pacientes com forte suspeita clínica de endocardite infecciosa.

Deteção precoce e avaliação de eventos embólicos e infecção metastática em casos de endocardite infecciosa ou infecção de dispositivo intracardíaco.

Auxílio na decisão relacionada à extração de dispositivos intracardíacos (fonte geradora e/ou cabos) com infecção.

El: endocardite infecciosa. Adaptado de Millar e cols.³⁷.

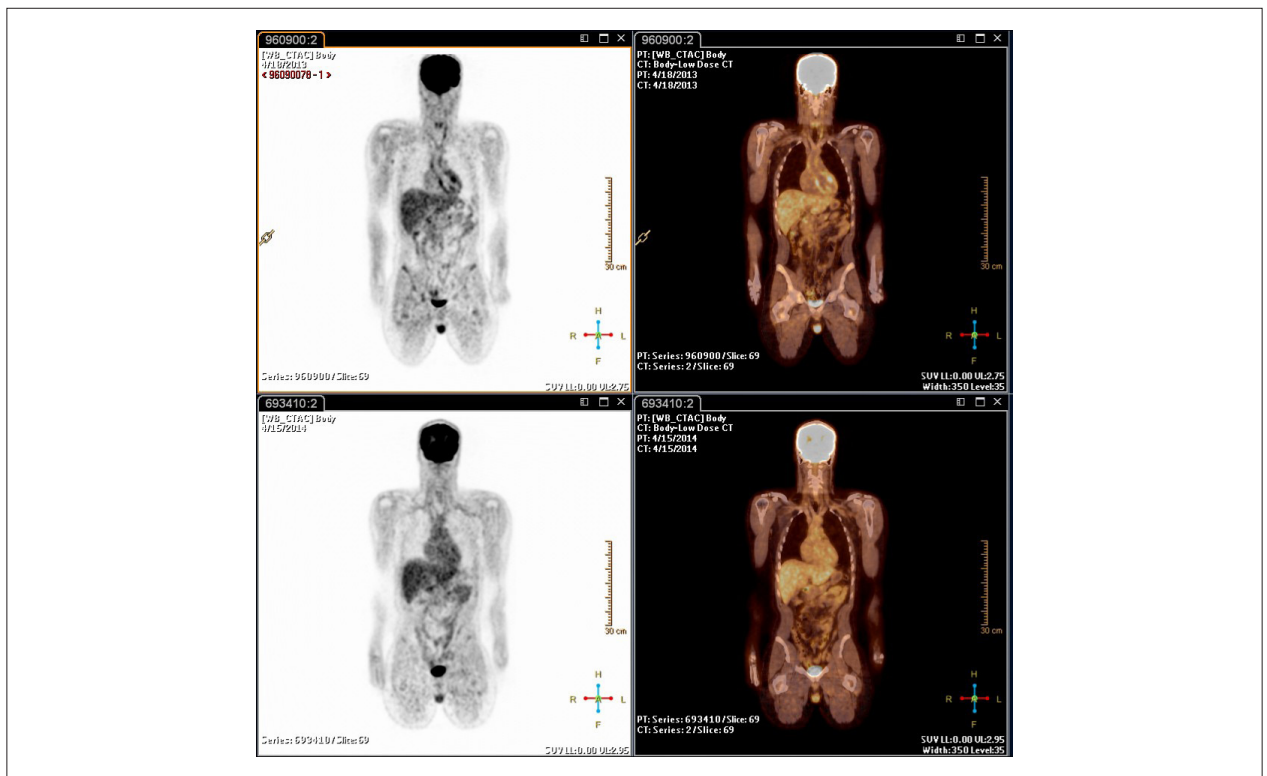


Figura 2 – Na linha superior, observa-se captação de ^{18}F -FDG na aorta torácica e seus ramos. Na linha inferior, há redução da intensidade de captação após a introdução da terapia. À esquerda, imagens de PET. À direita, imagens de PET-CT correspondentes.

Quadro 3 – Indicações de ^{18}F -FDG nas vasculites

Diagnóstico inicial em pacientes com sintomas inespecíficos e febre de origem obscura.
Identificar áreas de captação aumentada que poderiam ser usados como sítio para biopsia.
Avaliar a extensão da doença, que influenciará o tratamento e para identificar sítios com risco de complicações.
Avaliar resposta ao tratamento.

Fonte: Adaptado de Zerizer e cols.⁵⁴.

Papel da PET-CT em outros processos inflamatórios cardiovasculares

Afeções que acometem o pericárdio podem apresentar captação de ^{18}F -FDG. Embora não seja possível identificar com certeza a etiologia do processo, a intensidade de captação do radiotraçador pode ajudar a distinguir entre infecção/inflamação e envolvimento neoplásico. Pericardite por neoplasia demonstra forte intensidade de captação, enquanto acometimento não neoplásico geralmente demonstra intensidade leve a moderada⁵⁵.

Ozawa e cols.⁵⁶ observaram sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de miocardite aguda com fluordesoxiglicose em comparação com a biopsia endomiocárdica quando o exame era realizado dentro de duas semanas do início da doença. Após esse período há redução na detecção do processo inflamatório, o que pode estar associado à evolução do mecanismo fisiopatológico.

Em nossa pesquisa bibliográfica não identificamos nenhuma publicação que contemplasse a PET-CT na doença de Chagas, demonstrando existir uma lacuna no conhecimento nessa área, o que pode suscitar projetos de pesquisa em nosso país, onde a doença permanece endêmica em algumas regiões⁵⁷.

Papel da PET-CT no transplante cardíaco

Há pouca evidência sobre papel do ^{18}F -FDG na rejeição após transplante cardíaco.

A rejeição é um processo inflamatório sempre presente no transplante, pela impossibilidade de total compatibilidade genética entre indivíduos que não são gêmeos monozigóticos. Por isso, é realizada vigilância sistemática através de biopsia endomiocárdica. Os métodos de imagem não invasivos disponíveis ainda não são capazes de substituí-la nesta avaliação⁵⁸.

Artigo de Revisão

Em 1992, Hoff e cols.⁵⁹ utilizaram ¹⁸F-FDG na pesquisa de rejeição aguda de enxerto em transplante cardíaco heterotópico em ratos. Eles encontraram aumento de captação de ¹⁸F-FDG nos corações transplantados que apresentavam rejeição leve até grave, em comparação com a análise histológica. Observou-se que em ratos submetidos a isoenxerto e sem rejeição não houve captação significativa do radiotraçador. O estudo sugere um papel diagnóstico do método na rejeição pós-transplante cardíaco.

Em humanos, Rechavia e cols.⁶⁰ estudaram 10 homens, entre 13 e 60 meses pós-transplante cardíaco, sem rejeição, afastada por biopsia endomiocárdica, e compararam com 9 voluntários saudáveis, observando que esses apresentavam maior intensidade de captação do ¹⁸F-FDG que o grupo controle. Eles sugerem que o coração transplantado apresenta aumento homogêneo do metabolismo de glicose, possivelmente por ineficiência na utilização do metabólito ou por estímulo à captação pelo aumento de catecolaminas circulantes relacionado ao coração cronicamente denervado. Esses achados parecem tornar mais desafiador suprimir a captação fisiológica miocárdica do radiotraçador nesse grupo de pacientes; no entanto, os pesquisadores não utilizaram os protocolos que já se mostraram eficazes em pacientes não transplantados.

Assim, como ainda não há resposta para a questão do uso de fluordesoxiglicose na rejeição pós-transplante cardíaco, está em andamento projeto de pesquisa no Instituto Nacional de Cardiologia ligado à Pós-graduação de Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense com intuito de estudar esse cenário.

Apresentamos, na Figura 3, o caso de uma paciente com clínica de insuficiência cardíaca após transplante cardíaco, com diagnóstico de rejeição humoral comprovado por biopsia endomiocárdica. Foi realizado estudo com ¹⁸F-FDG. O exame foi executado após preparo para supressão da captação fisiológica utilizando dieta pobre em carboidrato e hiperlipídica. Como não há ainda literatura específica nesse contexto, as imagens foram interpretadas de acordo com

critérios semelhantes aos da sarcoidose cardíaca²⁶, em que se observa captação heterogênea do radiotraçador pelo miocárdio, valorizando-se as áreas de maior intensidade. Também foi realizada cintilografia de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-sestamibi para avaliar possíveis áreas de fibrose miocárdica. Após a conclusão do projeto espera-se estabelecer qual o melhor método de interpretação do exame na rejeição pós-transplante cardíaco.

Conclusão

PET-CT com ¹⁸F-FDG tem demonstrado ser uma ferramenta útil no diagnóstico e acompanhamento de diversos processos inflamatórios cardiovasculares.

Essa tecnologia já está amplamente disponível em nosso país e pode auxiliar o médico na avaliação de pacientes nesse cenário clínico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Felix RCM; Obtenção de dados: Felix RCM, Gouvea CM, Carneiro MP; Análise e interpretação dos dados: Felix RCM; Análise estatística: Felix RCM; Redação do manuscrito: Felix RCM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita CT; Supervisão: Mesquita CT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Instituto Nacional de Cardiologia – Fundacor.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Renata Christian Martins Felix pela Universidade Federal Fluminense.

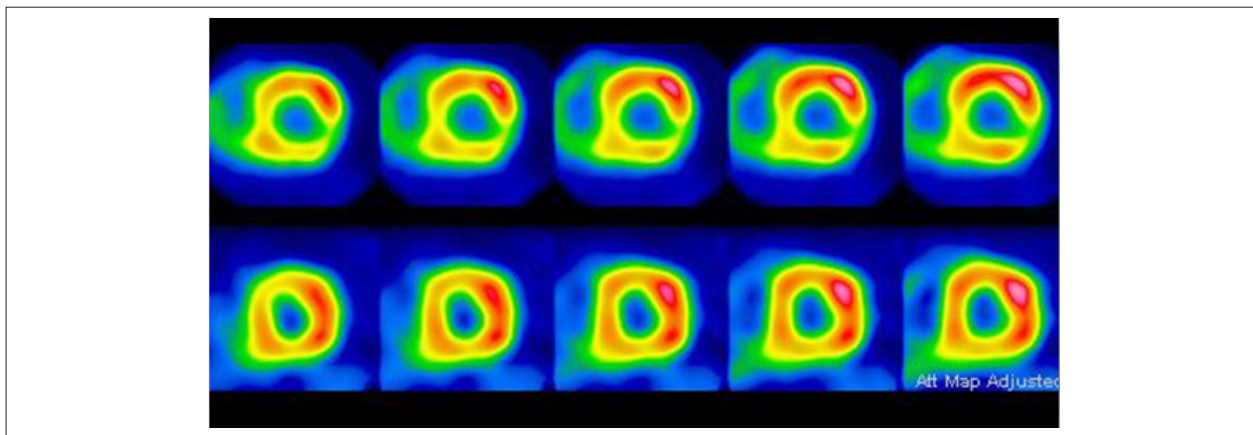


Figura 3 – Primeira linha = estudo com ¹⁸F-FDG demonstrando captação heterogênea do radiotraçador com maior intensidade nas paredes anterior e ântero-lateral, sugerindo processo inflamatório nessas regiões. Não há captação do radiotraçador na parede infero-lateral e menor intensidade nas paredes inferior e infero-septal. Segunda linha = estudo com ^{99m}Tc-sestamibi demonstrando perfusão miocárdica preservada, inclusive na parede infero-lateral, sem áreas de fibrose miocárdica.

Referências

1. Alavi A, Reivich M. Guest Editorial: The Conception of FDG-PET Imaging. *Semin Nucl Med.* 2002;32(1):2-5.
2. Mittra E, Quon A. Positron emission tomography/computed tomography: the current technology and applications. *Radiol Clin N Am.* 2009;47(1):147-60.
3. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med.* 2008; 49(Suppl 2):43S-63S.
4. Singh D, Miles K. Multiparametric PET/CT in oncology. *Cancer Imaging.* 2012;12:336-44.
5. Ben-Haim S, Gacinovic S, Israel O. Cardiovascular infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2009; 39(2):103-14.
6. Joshi F, Rosenbaum D, Bordes S, Rudd JH. Vascular imaging with positron emission tomography. *J Intern Med.* 2011; 270(2):99-109.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420(6917):868-74.
8. Dunphy MP, Strauss HW. Molecular imaging of atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2008; 10 (2):121-7.
9. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(23):2708-11.
10. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1818-24.
11. Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaisla H, Baba K, et al. Simvastatin Attenuates Plaque Inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9):1825-31.
12. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1519-30.
13. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2013;6 (12):1250-9.
14. Fukuchi K, Ohta H, Matsumura K, Ishida Y. Benign variations and incidental abnormalities of myocardial FDG uptake in the fasting state as encountered during routine oncology positron emission tomography studies. *Br J Radiol.* 2007;80(949):3-11.
15. Dunphy MP, Freiman A, Larson SM, Strauss HW. Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1278-84.
16. Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, Parker JA, Palmer MR, Varkey S, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med.* 2009; 50(4):563-8.
17. Couden R, Chung P, Sonnex E, Ibraim Q, Maguire C, Abele J. Suppression of myocardial ¹⁸F-FDG uptake with a preparatory "Atkins-style" low-carbohydrate diet. *Eur Radiol.* 2012;10(10):2221-8.
18. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, Cury RC, Hoffmann U, Vermylen DA, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3(4):388-97.
19. Chen W, Dilsizian V. Targeted PET/CT imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: microcalcification with sodium fluoride and inflammation with fluorodeoxyglucose. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(6):364.
20. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J Nucl Med.* 1992;33(5):633-42.
21. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease - study design and objectives. *Am Heart J.* 2010; 160(1):49-57.
22. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336(17):1224-34.
23. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis: a morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(2):167-72.
24. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshizawa M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2003;44(7):1030-6.
25. Langah R, Spicer K, Gebregziabher M, Gordon L. Effectiveness of prolonged fasting 18f-FDG PET-CT in the detection of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2009;16(5):801-10.
26. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizaguchi M, Kaida H, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3(12):1219-28.
27. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: A systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53(2):241-8.
28. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(9):1773-83.
29. Ishimaru S, Tsujino I, Sakaue S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Combination of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in assessing cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005; 22(3):234-5.
30. Mc Ardle BA, Birnie DH, Klein R, de Kemp RA, Leung E, Renaud J, et al. Is there an association between clinical presentation and the location and extent of myocardial involvement of cardiac sarcoidosis as assessed by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):617-26.
31. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):329-36.
32. Osborne MT, Hulten EA, Singh A, Waller AH, Bittencourt MS, Stewart GC, et al. Reduction in ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(1):166-74.
33. Mc Ardle BA, Leung E, Ohira H, Cocker MS, de Kemp RA, Da Silva J, et al. The role of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in guiding diagnosis and management in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20(2):297-306.
34. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart.* 2006; 92(7):879-85.
35. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier C, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis - Increased Valvular 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake as a Novel Major Criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2374-82.

Artigo de Revisão

36. Yen RF, Chen YC, Wu YW, Pan MH, Chang SC. Using 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting infectious endocarditis/endoarteritis: a preliminary report. *Acad Radiol* 2004;11(3):316–21.
37. Millar C, Prendergast BD, Alavi A, Moore JE. 18FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. *Int J Cardiol*. 2013; 167(5):1724-36.
38. Plank F, Mueller S, Uprimny C, Hangler H, Feuchtnr G. Detection of bioprosthetic valve infection by image fusion of (18) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(3):364–6.
39. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods MC, Herygers P. 18F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1189–97.
40. Abidov A, D'agnolo A, Hayes S, Kerman DS, Waxman AD. Uptake of FDG in the area of a recently implanted bioprosthetic mitral valve. *Clin Nucl Med*. 2004;29(12):848.
41. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1616–25.
42. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P, et al. Diagnostics of “non-acute” vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):850–8.
43. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomography findings. *J Vasc Surg*. 2005;42(5):919–25.
44. Keidar Z, Pirmisashvili N, Leiderman M, Nitecki S, Israel O. 18F-FDG uptake in noninfected prosthetic vascular grafts: incidence, patterns, and changes over time. *J Nucl Med*. 2014; 55(3):392-5.
45. Pipitone N, Versari A, Hunder GG, Salvarani C. Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013; 39(3):593–608.
46. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis - sensitive detection of recurrences. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012; 5(4):422–9.
47. 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 Vasculitis (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998; 66(Suppl 1):S191–4.
48. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterizing disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):627–34.
49. Cheng Y1, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 Suppl 75):S22-7.
50. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. *Acta Cardiol* 2000;55(3):193-5.
51. Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Galli F, Dierckx RA, Slart RH, Signore A. The use of 18F-FDG-PET/CT for diagnosis and treatment monitoring of inflammatory and infectious diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:1-14.
52. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JC, Costa S, Bouvard G, 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; 38(9):1764-72.
53. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahman CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(5):730–6.
54. Zerizer I, Tana K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):504–9.
55. Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mariani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med*. 2013;43(5):377-95.
56. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M, Takaoka H, Takano H, Uehara M, et al. Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):196–200.
57. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN Jr, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1508.
58. Dec GW. Heart failure after cardiac transplantation: diagnostic evaluation and treatment options. *ACC Curr J Rev*. 2002;11(4):61-6.
59. Hoff SJ, Stewart JR, Frist WH, Kessler RM, Sandler MP, Atkinson JB, et al. Noninvasive detection of heart transplant rejection with positron emission scintigraphy. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53(4):572-7.
60. Rechavia E, De Silva R, Kushwaha SS. Enhanced myocardial 18F-2-Fluoro-2-Deoxyglucose uptake after orthotopic heart transplantation assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):533–8.