

¹⁸F-FDG na Diferenciação da Placa Aterosclerótica: Inovação com a Tecnologia PET/RM

Raquel Benedetto¹, Michel Pontes Carneiro², Flávia Albuquerque Junqueira², Antônio Coutinho Jr.², Arno von Ristow³, Lea Mirian Barbosa da Fonseca^{1,2}

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ¹; CDPI – Centro de Diagnóstico por Imagem²; Centervasc³, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Fundamento

O análogo da glicose, ¹⁸F-fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG), pode ser usado para obter imagens da atividade celular inflamatória de forma não invasiva através da tecnologia PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons). No presente estudo, investigamos a possibilidade de utilizar ¹⁸F-FDG para caracterizar placas ateroscleróticas.

Um homem de 77 anos com aterosclerose de carótida sintomática foi submetido a exame de imagem usando ¹⁸F-FDG-PET e co-registro de imagens por Ressonância Magnética (RM). Uma placa com alto conteúdo fibrótico e necrótico foi observada. Devido ao fato de o tecido ter se mostrado inativo, de acordo com a atividade metabólica, não foi possível observar a captação de ¹⁸F-FDG.

Nosso objetivo é confirmar se o método pode ser utilizado para prever a atividade inflamatória da placa.

Prefácio

O acidente vascular cerebral (AVC) ou derrame é um grave problema de saúde pública, representando a principal causa de morte (4.4 milhões de mortes por ano) e incapacidade no mundo todo. Entre as diferentes causas de derrame, tem se dado destaque à aterosclerose de carótida¹. A aterosclerose da bifurcação da aorta é responsável por aproximadamente 30% dos episódios isquêmicos cerebrais². A composição da placa aterosclerótica, ao invés do grau de estenose arterial, parece ser o determinante crítico da vulnerabilidade e trombogênicidade da placa³. Acredita-se que a vulnerabilidade de uma placa aterosclerótica à ruptura esteja relacionada à sua composição intrínseca, tal como o tamanho do core (centro) lipídico e a presença de hemorragia intra-placa.

O processo inflamatório é significante tanto na patogênese quanto no desfecho da aterosclerose. Placas instáveis, contendo numerosas células inflamatórias, apresentam alto risco de ruptura^{4,5}.

O atual “padrão-ouro” na obtenção de imagens para a aterosclerose é a angiografia por raio X com contraste, que fornece

definição de alta resolução do local e gravidade da estenose luminal, mas não fornece informações sobre a constituição da placa. A informação sobre o tamanho da placa não é suficiente para diferenciar entre placas estáveis e instáveis, e, portanto, é incapaz de prever o risco de ruptura da placa^{6,7}.

A fim de avaliar a presença, extensão e composição de lesões ateroscleróticas em pacientes, há uma necessidade clínica de técnicas não-invasivas de obtenção de imagens diagnósticas que possam ser usadas para verificar a vulnerabilidade das placas ateroscleróticas^{6,8}.

O ¹⁸F-fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG) é um análogo da glicose que é captado pelas células proporcionalmente à sua atividade metabólica e acumula-se nas células, permitindo a mensuração da atividade metabólica⁹. Células inflamatórias, principalmente macrófagos, apresentam alta captação de ¹⁸F-FDG e, portanto, sua atividade pode determinar a vulnerabilidade da placa⁶.

Este é um estudo preliminar cujo objetivo é investigar a possibilidade de utilizar ¹⁸F-FDG para caracterizar a placa aterosclerótica dentro da artéria carótida através de PET com fusão de imagens obtidas através de ressonância magnética (RM).

Relato de caso

Um paciente do sexo masculino de 77 anos, não-diabético, hipertenso, sedentário, com doença cardíaca coronariana e histórico familiar de Doença Vascular Carotídea (DVC) foi submetido à PET/RM e exame por Doppler antes de cirurgia carotídea.

O exame por Doppler foi realizado em um aparelho Acuson Antares (Siemens, Mountain View, Califórnia, EUA), com transdutor linear de 5-10Mz e Doppler colorido DR:55dB. O exame por PET foi realizado em um equipamento ECAT EXACT 921/47 (Siemens, Knoxville, TN-EUA) PET Scanner, com cristal BGO. Foi administrado ao paciente 8.92 mCi ¹⁸F-FDG por via intravenosa. As imagens de PET foram adquiridas em modo 3D, 2 bed position (6 min/bed), a 60 minutos após a administração de ¹⁸F-FDG.

O exame foi realizado para permitir a visualização da carótida, e dessa forma, a imagem foi obtida do topo do crânio até a emergência dos grandes vasos.

A imagem por PET foi reconstruída usando-se um algoritmo interativo com correção de atenuação através de

Palavras-chave

Aterosclerose, fluordesoxiglicose F18, tomografia por emissão de pósitrons.

Correspondência: Raquel Benedetto •

Rua Coronel Praes, 305 - Cidade Nova - 31035-590 - Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: benedettorachel@yahoo.com.br

Artigo recebido em 14/04/09; revisado recebido em 15/05/09; aceito em 15/05/09

Relato de Caso

uma fonte de ^{68}Ga . O paciente apresentava uma estenose da artéria carótida interna de 76%, medida por RM (usando NASCET). O paciente foi submetido à RM com o propósito de localizar as estruturas anatômicas nas imagens por PET. A avaliação por RM foi realizada em um scanner 3.0T (Magnetom Trio, Siemens–Erlangen, Alemanha). O protocolo incluía *trigger* cardíaco, T_1 -TSE-DARK *blood fat sat* sequência 2D (TR: 750ms, TE: 15ms, FOV: 80mm, matriz: 192x192), seguido por T_1 -TSE-DARK *blood* sequência 2D (TR: 750ms, TE: 15ms, FOV: 80mm, matriz: 192x192). Além disso, foram adquiridas imagens T_2 -TSE-DARK *blood fat sat* sequência 2D TR: 800 ms, TE 123ms, FOV 80mm, matriz: 192x192 e fator turbo 19.

Dez minutos após a administração intravenosa de 0,2 mmol/kg de gadodiamida (Dotaren™, Gerbet, França) as imagens foram obtidas da porção proximal da artéria carótida interna esquerda na seqüência T_1 FS (Figura 1). A PET foi co-

registrada com as imagens da RM através de um sistema de software. Dessa forma, as estruturas anatômicas identificadas através das imagens da RM foram correlacionadas com as imagens obtidas por ^{18}F -FDG-PET através de um processo de co-registro de imagens.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição; o paciente autorizou o estudo através do Termo de Consentimento Livre e Informado.

Uma placa extensa e uniforme com superfícies anormais, que se estendia da bifurcação à porção proximal do segmento interno foi identificada através do exame com Doppler. Aumento da turbulência e velocidade de pico sistólico aumentada, que excedia o limite máximo de Nyquist, sugeria estenose > 70%. O diâmetro do lúmen na estenose era de 1,2 mm e 5,0 mm distal à estenose (pós-placa). A RM foi realizada para fornecer informações anatômicas.

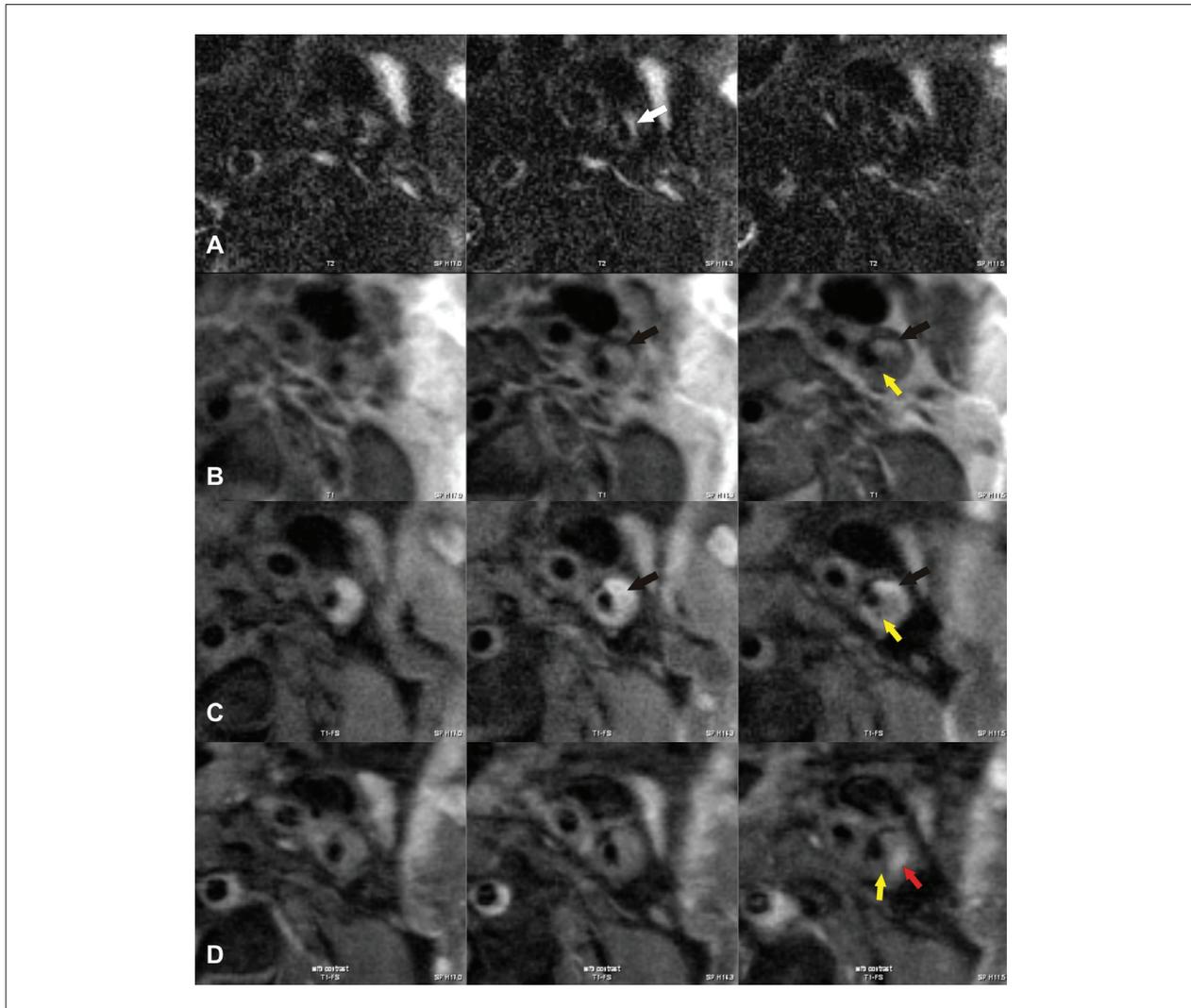


Fig. 1 - Imagem transversal, in vivo, de uma artéria carótida interna esquerda. A - Imagem ponderada em T2 mostrando uma região com alta intensidade de sinal (seta branca); B e C - Imagens ponderadas em T1 e T1-FS mostrando uma região com alta intensidade de sinal (setas negra e amarela); D - Imagem ponderada em T1-FS pós-contraste mostrando aumento do sinal de uma pequena região da placa (seta amarela e vermelha).

Vinte dias após os exames o paciente foi submetido à endarterectomia de carótida, com remoção da placa aterosclerótica. Uma placa com intenso conteúdo fibrótico e necrótico foi removida.

Devido ao fato de que o tecido parecia inativo, de acordo com a atividade metabólica, não foi possível observar a captação de ^{18}F -FDG através de exame por PET.

Discussão

A composição das placas tem sido associada ao início da doença vascular cerebral. Estudos patológicos sugerem que o desenvolvimento de derrame em eventos de doença arterial carotídea depende, principalmente, da composição e vulnerabilidade das placas e, a um grau menor, à gravidade da estenose. A ruptura ocorre preferencialmente em placas que contêm um core macio e rico de lipídios, que é coberto por uma fina capa de tecido fibroso⁵⁻⁷.

O uso da ^{18}F -FDG está consagrado na Oncologia⁹. O desenvolvimento de técnicas para a aplicação desse radiofármaco em outras áreas, tais como a Cardiologia, tem sido o propósito de estudo em muitos centros de pesquisa.

Vários estudos com modelos animais têm sugerido que a ^{18}F -FDG pode acumular em macrófagos de placas ateroscleróticas. Assim, a ^{18}F -FDG poderia ser utilizada como um marcador para quantificar macrófagos em lesões ateroscleróticas e distinguir placas instáveis das estáveis^{6,10}.

A fusão das imagens obtidas por PET/RM mostrou-se factível, do ponto de vista clínico, devido ao fato de que carótidas são estruturas fixas, em contraste com órgãos móveis, tais como o fígado e os pulmões, que requerem ajustes manuais (Figura 2).

Nesse relato de caso, o processo de necrose da placa aterosclerótica já havia se instalado e um conteúdo altamente fibrótico foi observado, reduzindo o processo inflamatório e a atividade metabólica do tecido.

Devido ao baixo número de células inflamatórias, não foi possível observar a captação de ^{18}F -FDG nos macrófagos e, conseqüentemente, não houve desenvolvimento de imagem através da metodologia PET.

Este foi um estudo preliminar. Nossa pesquisa irá se estender a outros pacientes a fim de avaliar diferentes tipos de placas, incluindo aquelas com a presença de macrófagos e processo inflamatório intenso.

A técnica de ^{18}F -FDG/PET pode ser capaz de fornecer imagens da placa e potencialmente quantificar seu grau de inflamação. Além disso, a tecnologia por imagem ^{18}F -FDG/PET pode ser utilizada para prever o risco de futura ruptura da placa e para monitorar os efeitos de terapias modificadoras de ateromas.

Contribuição dos autores

MPC realizou os estudos através de PET e participou das discussões. FAJ e ACC Jr realizaram os estudos por RM e participaram das discussões. AvR trabalhou nos estudos de validação, através do procedimento de endarterectomia

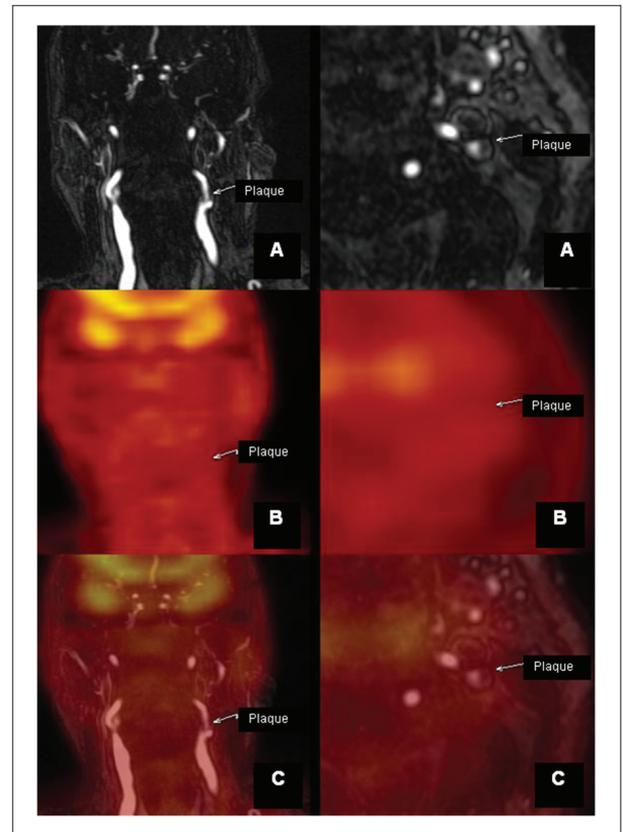


Fig. 2 - Nenhuma atividade metabólica foi encontrada na fusão das imagens por ^{18}F -FDG PET e PET/MR no pescoço, devido ao baixo número de macrófagos. A - RM; B - Imagens por FDG/PET; C - Fusão de PET/RM.

de carótida. RB desenvolveu o conceito inicial e escreveu a primeira versão do manuscrito. LMBF e RB participaram no desenho e na discussão do estudo e editaram o manuscrito.

Agradecimentos

Esse estudo recebeu apoio financeiro do Centro de Diagnóstico por Imagem (CDPI) e Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), Rio de Janeiro. Os autores agradecem ao Dr. Romeu Cortês Domingues e à Ana Maria Braghirolli. Sem suas contribuições, esse trabalho não teria sido possível.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Raquel Benedetto pela Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ.

Relato de Caso

Referências

1. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) Study. *Circulation*. 2004; 110: 756-62.
2. Albuquerque LC, Narvaes LB, Maciel AA, Staub H, Friedrich M, Hoefel JRF, et al. Intraplaque hemorrhage assessed by high-resolution magnetic resonance imaging and C-reactive protein in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2007; 46: 1130-7.
3. Ballotta E, Giau G, Renon L. Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens. *J Surg Res*. 2000; 89: 78-84.
4. Cappendijk VC, Cleutjens KBJM, Kessels AGH, Heeneman S, Schurink GWH, Welte RJTJ, et al. Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multisequence MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2005; 234: 487-92.
5. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993; 69: 377-81.
6. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, et al. ¹⁸F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1245-50.
7. Rudd JHF, 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: 2708-11.
8. Wu KC, Lima JAC. Noninvasive imaging of myocardial viability current techniques and future developments. *Circ Res*. 2003; 93: 1146-58.
9. Yu S. Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control. *Biomed Imaging Interv J*. 2006; 57: 1-11.
10. Zhang Z, Machac J, Helft G, Worthley SG, Tang C, Zaman AG, et al. Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med*. 2006; 6: 3.