Mateus Veloso e Silva

**Análise do estudo da reserva de fluxo por meio da
angiografia quantitativa tridimensional e de
recursos computacionais no diagnóstico da doença
arterial coronária**

São Paulo

2019

Mateus Veloso e Silva

**Análise do estudo da reserva de fluxo por meio da
angiografia quantitativa tridimensional e de
recursos computacionais no diagnóstico da doença
arterial coronária**

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o programa de pós-graduação)

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto
Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade
Associada da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Amanda Guerra de
Moraes Rego Sousa

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Mateus Veloso

Análise do estudo da reserva de fluxo por meio da angiografia quantitativa tridimensional e de recursos computacionais no diagnóstico da doença arterial coronária / Mateus Veloso e Silva. – São Paulo, 2019.

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Amanda Guerra Moraes Rego Sousa

Descritores: 1. Isquemia Miocárdica. 2. Estenose Coronária. 3. Índice de Gravidade da Doença. 4. Reprodutibilidade dos Testes. 5. Valor Preditivo dos Testes

USP/IDPC/Biblioteca/097/19

Nome: Silva, Mateus Veloso

Título: Análise do estudo da reserva de fluxo por meio da angiografia quantitativa tridimensional e de recursos computacionais no diagnóstico da doença arterial coronária

Tese de Doutorado apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Dedico este trabalho a Deus, nosso amado Pai; aos meus pais, Norberto e Wilmariza; ao meu irmão, Norberto; à minha esposa, Moema, e ao meu filho, Lucas, razões da minha vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, nosso Pai, por tudo.

Aos pacientes, pela confiança – em vocês encontramos valores que os livros não nos ensinaram.

À minha orientadora, Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, pelo exemplo de conhecimento, humildade, parceria e paciência.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, pelo exemplo de pioneirismo, inovação e eterna busca pelo conhecimento.

Aos amigos, Dr. José de Ribamar Costa Júnior, Dr. Daniel Silva Chamié e Dr. Lucas Montenegro, por suas relevantes colaborações.

Ao diretor do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Dr. Fausto Feres, pelas orientações e oportunidades na minha caminhada

Aos médicos assistentes do Departamento de Cardiologia Intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid, Dr. Ricardo Alves da Costa, Dr. Rodolfo Staico, Dr. Dimytri Alexandre de Alvim Siqueira, pelos ensinamentos, amizade e confiança.

Aos funcionários do Departamento de Cardiologia Intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo apoio a esse projeto.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Instituição que se mantém sempre de portas abertas para a inovação e pesquisa científica.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela oportunidade de integrar-me em uma de suas linhas de pesquisa

Agradecimentos Especiais

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Profissional de Nível Superior, que financiou a execução deste projeto, pela confiança que dedica aos pesquisadores e à pesquisa científica

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de quadro

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1 Introdução	20
1.1 Angiografia Coronária Invasiva	21
2 Revisão da Literatura	24
2.1 Reserva de Fluxo Coronária	24
2.2 Reserva de Fluxo Fracionada	25
2.3 Instantaneous Wave-Free Ratio.....	31
2.4 Quantitative Flow Reserve	36
3 Objetivos	41
3.1 Hipótese	41
3.1 Objetivo primário.....	41
3.2 Objetivos secundários	41
4 Métodos	42
4.1 Desenho do estudo e estratégia da pesquisa.....	42
4.2 Desenho do estudo e estratégia da pesquisa.....	42
4.2 Cálculo da amostra.....	43
4.3 Critérios de Inclusão.....	43
4.4 Critérios de Exclusão	44
4.5 Cálculo da Reserva de Fluxo Fracionada	44
4.6 Cálculo do <i>Instantaneous Wave-free Ratio</i>	46
4.7 Análise do <i>Quantitative Flow Ratio</i>	47

4.8 Análise estatística	57
5 Resultados	59
5.1 Análise da amostra.....	59
5.2 Desempenho diagnóstico dos diferentes métodos	62
5.3 Análise das lesões de acordo com classificação funcional do FFR	65
5.4 Correlação e concordância entre os métodos diagnósticos	66
5.5 Análise das avaliações do QFR inter e intraobservador	71
6 Discussão	77
7. Conclusões	81
Referências.....	82
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Duas dimensões
3D	Três dimensões
AAS	ácido acetilsalicílico
ACQ	Angiografia Coronária Quantitativa
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AP	Ântero-posterior
aQFR	<i>Adenosine-flow Quantitative Flow Reserve</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
CCS	escala de graduação de Angina Pectoris da <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	Coronária Direita
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
cQFR	<i>Constrat Quantitative Flow Reserve</i>
CRF	<i>Coronary Flow Reserve</i>
CX	Circunflexa
DA	Descendente Anterior
DAC	Doença Arterial Coronária
DE	Diâmetro de Estenose
DLM	Diâmetro Luminal Mínimo
DP	Ramo Descendente Posterior
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRM	Diâmetro de Referência do Vaso
EUA	Estados Unidos da América
ffQFR	<i>Fixed Flow Quantitative Flow Reserve</i>
FFR	<i>Fractional Flow Reserve</i>
FFR _{CT}	Reserva de Fluxo Fracionada por Angiotomografia
IM	Infarto do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnívelamento do Segmento ST
IC	Intervalo de Confiança
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	inibidor da enzima conversão de angiotensina
iFR	<i>Instantaneous Wave-Free Ratio</i>

IMC	índice de massa corporal
NNT	Número Necessário para Tratamento
OAD	Oblíqua Anterior Direita
OAE	Oblíqua Anterior Esquerda
QFR	<i>Quantitative Flow Reserve</i>
ROC	Receiver Operating Characteristic
SCASSST	Síndrome Coronária Aguda Sem Supradesnivelamento do Segmento ST
TCE	Tronco de Coronária Esquerda
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USIC	<i>Ultrassonografia Intracoronária</i>
VP	Ramo Ventricular Posterior

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Características clínicas (n = 32)	59
Tabela 2 – Dados angiográficos (n = 41)	61
Tabela 3 - Desempenho diagnóstico dos métodos adotando FFR $\leq 0,8$ como referência	64
Tabela 4 - Valores de p para comparações entre as áreas sob a curva.....	65
Tabela 5 - Características das lesões classificadas pela FFR	65
Tabela 6 - Medidas angiográficas observadas na análise do QFR entre os diferentes avaliadores.....	73
Tabela 7 - Viés, coeficiente de correlação de Pearson e Coeficientes de Concordância de Lin entre observadores 1 e 2 e para avaliação intraobservador	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Projeções recomendadas para avaliação de lesões em vasos específicos	48
Figura 2 Ângulo de projeção de aquisição	49
Figura 3 Seleção da corrida angiográfica	50
Figura 4 Início da análise	51
Figura 5 Definição dos pontos auxiliares de referência	52
Figura 6 Definição do segmento em estudo do vaso alvo	53
Figura 7 Avaliação das referências e um novo ponto de referência	54
Figura 8 Resultado do Fixed Flow QFR e análise do cQFR	55
Figura 9 Resultado do Contrast QFR	56
Figura 10 Laudo final.....	56
Figura 11 Visão geral do laudo final	57
Figura 12 Histograma de distribuição das lesões conforme valores da Fractional Flow Reserve (FFR) e do Instantaneous Wave Free Period (iFR).....	62
Figura 13 Comparação das Receiver Operating Curves para Discriminar lesões funcionalmente significantes	Erro! Indicador não definido.
Figura 14 Concordância do diâmetro de estenose (%) entre a ACQ e a Estimativa visual.....	66
Figura 15 Concordância entre ffQFR e FFR	67
Figura 16 Concordância entre cQFR e FFR.....	67
Figura 17 Comparação das Receiver Operating Curves para Discriminar lesões funcionalmente significantes.	68
Figura 18 Dispersão e coeficiente de correlação de Pearson pareados para Fractional Flow Reserve (FFR), Instantaneous Wave Free Period (iFR), Fixed Flow Quantitative Flow Reserve (ffQFR) e Contrast Flow Reserve (cQFR).....	70
Figura 19 Dispersão e coeficiente de correlação de Pearson pareados para Fractional Flow Reserve (FFR), Instantaneous Wave Free Period (iFR), Diâmetro de estenose por Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ) e Diâmetro de estenose por estimativa visual.....	71
Figura 20 Concordância interobservador na análise do cQFR. Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a diferença média $\pm$ dois desvios-padrão.....	74
Figura 21 Concordância intraobservador na análise do cQFR. Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a diferença média $\pm$ dois desvios-padrão.....	74

RESUMO

Silva MV. ***Análise do estudo da reserva de fluxo por meio de angiografia quantitativa tridimensional e de recursos computacionais no diagnóstico da doença arterial coronária*** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese, Universidade de São Paulo; 2019.

A doença arterial coronária (DAC) permanece como a principal causa de mortalidade no mundo e o exame padrão-ouro para seu diagnóstico é a angiografia coronária invasiva. Habitualmente, este diagnóstico é realizado por meio do percentual de estenose de forma visual ou quantitativa. Entretanto, estes métodos apresentam elevada variabilidade interobservador e baixa correlação com desfechos clínicos em ensaios clínicos randomizados que compararam tratamento clínico com angioplastia coronária. Os métodos de avaliação funcional, tais como a *Fractional Flow Reserve* (FFR) e a *Instantaneous wave-free Ratio* (iFR), melhoraram a acurácia diagnóstica. A *Quantitative Flow Reserve* (QFR) é uma nova modalidade de avaliação fisiológica baseada na reconstrução tridimensional dos vasos e na estimativa da velocidade de fluxo. **Objetivo:** Avaliar a acurácia diagnóstica da QFR e sua correlação com os métodos de referência para avaliação fisiológica, a FFR e a iFR, em lesões intermediárias. **Métodos:** Foram incluídos pacientes portadores de DAC estável submetidos à angiografia coronária invasiva entre fevereiro de 2018 e janeiro de 2019 e que exibiam estenoses de gravidade intermediária. A FFR, iFR e QFR foram realizadas nas lesões elegíveis. A FFR, medida em hiperemia máxima, foi considerada o método-padrão. **Resultados:** Foram avaliadas 41 lesões de 32 pacientes, com idade entre 41 e 82 anos. Dezenove (46,3%) lesões apresentaram FFR menor que 0,80. As médias da FFR, iFR, *contrast QFR* (cQFR), *fixed-flow QFR* (ffQFR) e do percentual do diâmetro de estenose pela Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ) e pela estimativa visual foram: $0,79 \pm 0,12$, $0,88 \pm 0,12$, $0,78 \pm 0,10$, $0,79 \pm 0,10$ e $51,91 \pm 10,26\%$ e $57,58 \pm 13,00\%$, respectivamente. A acurácia diagnóstica da iFR, cQFR, ffQFR e do percentual do diâmetro de estenose pela (ACQ) e pela estimativa visual foram 85,0% (95% intervalo de confiança [IC]: 69,5-93,8%), 95,1% (95% IC 88,2-99,2%), 80,5% (95% IC: 64,6-90,6%), 80,5% (95% IC: 64,6-90,6) e 65,9% (95% IC: 49,3-79,4%). Entre a ffQFR e a FFR, houve boa correlação ($r_c=0,83$)

e concordância (diferença média: $0,01 \pm 0,12$). Esta correlação foi ainda melhor entre a cQFR e a FFR, com ótima correlação ($r_c=0,92$) e concordância (diferença média: $0 \pm 0,09$). Uma boa concordância intra e interobservador foi observada nas avaliações da cQFR, com diferença média de $0 \pm 0,03$. **Conclusão:** A avaliação da QFR apresenta boa reprodutibilidade e boa correlação com a FFR e aumenta a acurácia diagnóstica em relação ao diâmetro de estenose.

Palavras chave: 1. Isquemia Miocárdica. 2. Estenose Miocárdica. 3. Índice de Gravidade de doença. 4. Reprodutibilidade dos testes. 5. Valor Preditivo dos testes.

ABSTRACT

Silva MV. Analysis of coronary flow reserve by using quantitative three-dimensional angiography and computational resources in the diagnosis of coronary artery disease [thesis]. São Paulo: Institute Dante Pazzanese of Cardiology, University of São Paulo; 2019

Coronary Artery Disease (CAD) remains the leading cause of death worldwide and the gold standard diagnostic procedure for CAD is coronary angiography. Usually, this diagnostic method evaluates the percentual diameter stenosis by visual or quantitative estimation. However, this method shows high interobserver variability and low correlation with clinical outcomes in randomized clinical trials comparing optimized medical treatment with percutaneous coronary intervention. Methods that evaluate the functional significance of stenoses, such as Fractional Flow Reserve (FFR) and Instantaneous Wave-free Ratio (iFR), present high diagnostic accuracy. The Quantitative Flow Reserve (QFR) is a new modality of physiological assessment based on three-dimensional reconstruction of vessels and estimation of flow velocity. Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of the QFR and its correlation with referential methods for physiological evaluation, such as FFR and iFR, in intermediate lesions. Methods: We included patients with stable CAD who underwent coronary angiography between February 2018 and January 2019 and presented intermediate stenoses. FFR, iFR, and QFR were performed on eligible lesions. FFR, measured in maximal hyperemia, was considered the gold standard method. Results: The patients aged 41 to 82 years. From the 41 lesions evaluated, 19 (46.3%) presented a FFR lower than 0.80. The averages of FFR, iFR, QFR (cQFR), fixed-flow QFR (ffQFR), and percentual stenosis diameter by quantitative coronary angiography (QCA) and by

visual estimation were 0.79 ± 0.12 , 0.88 ± 0.12 , 0.78 ± 0.10 , 0.79 ± 0.10 and $51.91 \pm 10.26\%$ and $57.58 \pm 13.00\%$, respectively. The diagnostic accuracy of iFR, cQFR, ffQFR and percentual stenosis diameter by QCA and visual estimation was 85.0% (95%, [CI]: 69.5-93.8%), 95 (95% [CI] 88.2-99.2%), 80.5% (95% [CI]: 64.6-90.6%), 80.5% (95% [CI]: 64.6-90 , 6) and 65.9% (95% [CI]: 49.3-79.4%). There was a good correlation ($r_c = 0.83$) and concordance (mean difference: 0.01 ± 0.12) between ffQFR and FFR. The correlation was even stronger between cQFR and FFR ($r_c = 0.92$) with optimal agreement (mean difference: 0 ± 0.09). A good intra and interobserver agreement were observed in the cQFR evaluations, with a mean difference of 0 ± 0.03 . Conclusion: The QFR evaluation presented good correlation and reproducibility when compared to FFR and increased the diagnostic accuracy related to the evaluation of percentual stenosis diameter.

Keywords: Myocardial Ischemia. Coronary Stenosis. Severity of Illness Index. Reproducibility of Results. Quantitative Flow Reserve. Predictive Value of Tests

1 Introdução

Em 2016, a doença isquêmica cardíaca permaneceu como a principal causa de mortalidade no mundo. Comparando-se com o ano de 2006, houve uma redução de 11,6%, quando ajustado para idade, porém observou-se um aumento de 19% no número absoluto, sendo responsável por aproximadamente 9,5 milhões de mortes. Este número é maior que a mortalidade por todos os tipos de câncer na mesma época (8,9 milhões)(1).

Nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, mais de um terço da mortalidade total em indivíduos maiores que 35 anos está relacionada com a doença coronária. (2, 3) Estima-se que, nos EUA, aproximadamente metade dos homens e um terço das mulheres de meia idade apresentarão alguma manifestação dessa doença (4).

O Brasil viveu intensas mudanças estruturais e econômicas nos últimos 50 anos. A implantação de um calendário de vacinação, a implantação de um sistema público e universal de acesso à saúde, e o incentivo a programas de atenção primária, dentre outras medidas, proporcionaram um aumento na expectativa de vida em média de 6,9 anos além de permitir uma transição epidemiológica, em que as doenças transmissíveis foram controladas e as doenças degenerativas e as doenças relacionadas ao estilo de vida tornaram-se mais prevalentes. Atualmente, a principal causa de anos perdido de vida é a doença isquêmica cardíaca.(5)

A doença arterial coronária (DAC) manifesta-se em decorrência de uma obstrução da luz arterial de magnitude a provocar uma oferta inadequada de oxigênio à musculatura cardíaca e, assim, desencadear fenômenos isquêmico. Observa-se que a DAC inicia-se ainda na juventude ou na fase de adulto jovem e apresenta um amplo espectro de apresentação, variando desde indivíduos assintomáticos até quadro de síndromes coronarianas agudas e morte súbita.

Conforme as diretrizes mais recentes(6-8), a avaliação da presença de DAC, no cenário de doença crônica estável, deve, inicialmente, ser feita por meio de métodos não-invasivos, anatômicos ou de provas funcionais, a depender das características do paciente e da probabilidade pré-teste do caso. Já a avaliação do risco de desenvolver eventos cardíacos maiores de várias naturezas, envolve dados clínicos, função ventricular, avaliação anatômica não invasiva e reposta aos testes de estresse. Os resultados permitem classificar os pacientes como sendo de baixo, moderado ou de

alto risco e a cada categoria está associada a um nível de mortalidade cardiovascular menor que 1%, entre 1% e 3% ou maior que 3% ao ano, respectivamente. Em pacientes muito sintomáticos ou com achados de alto risco na avaliação inicial ou mesmo depois de realizados exames não invasivos está indicada a angiografia coronária invasiva(9), por ser o exame padrão-ouro para diagnóstico e quantificação da doença coronariana.

1.1 Angiografia Coronária Invasiva

A angiografia coronária invasiva consiste na visualização, sob fluoroscopia, da anatomia das coronárias epicárdicas, utilizando meio de contraste injetado por meio cateterização seletiva dos seus óstios.

Durante a avaliação de uma angiografia, toda extensão das coronárias e de seus ramos devem ser cuidadosamente avaliadas em todas as projeções. Sistematizando a análise, Inicialmente, define-se padrão de dominância coronariano e se há alteração no trajeto das coronárias. A seguir, é avaliada a presença de DAC a partir dos seguintes critérios: localização e extensão da obstrução; gravidade da estenose; características morfológicas da obstrução; avaliação do fluxo; presença de circulação colateral ; e novas alterações ao se comparar este com exame prévio, se houver.

A variável mais amplamente utilizada para avaliação da gravidade da obstrução e na tomada de decisão é o percentual de estenose do diâmetro, o qual avalia a proporcionalidade entre o diâmetro luminal mínimo (DLM) e o diâmetro de referência do vaso alvo (DRV), que é obtido pela média dos diâmetros proximal e distal à porção estenótica, numa região aparentemente saudável desse vaso. As estenoses são classificadas como mínimas se forem menores que 50%, moderadas entre 50% e 70% ou importantes se maiores ou iguais a 70%.(10) Esta avaliação usualmente é feita de modo visual pelo cardiologista intervencionista, durante ou logo após o procedimento. Há também a possibilidade do uso da Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ) que permite mensuração de uma série de variáveis quantitativas e reduz, em relação a estimativa visual, a variabilidade interobservador, estimada em aproximadamente 20%(11).

Outra virtude da angiografia coronária é o poder prognóstico. A classificação mais simples, e ainda muito utilizada, está relacionada ao número de vasos acometidos por lesões maiores que 50%, sendo a DAC classificada como doença

uniarterial, biarterial, triarterial e a presença de doença significativa em Tronco de Coronária Esquerda (TCE). Em um registro de tratamento clínico, a sobrevida em 12 anos variou entre 91%, nos indivíduos com coronárias normais, até 51% em pacientes triarteriais ($p < 0,001$).⁽¹²⁾ A presença de DAC significativa no Tronco da Coronária Esquerda (TCE) e no terço proximal da artéria Descendente Anterior também está associada com um pior prognóstico.⁽¹³⁾ Outro escore descrito mais recentemente e já amplamente aceito em diretrizes é o SYNTAX Score. Este estudo foi desenhado para comparar a intervenção coronária percutânea (ICP) com a terapia cirúrgica de revascularização miocárdica, em pacientes multiaarteriais complexos, com ou sem comprometimento do TCE. Foram pontuados em 12 critérios qualquer lesão maior que 50%, localizada em qualquer ramo maior que 1,5 mm. No seguimento de cinco anos, o escore SYNTAX não conseguiu discriminar bem os resultados em pacientes cirúrgicos, porém observou-se uma interação significativa entre este escore e os resultados clínicos tardios ($p = 0,01$).⁽¹⁴⁾ Considerando-se a sua divisão em tercís, o escore baixo (0 a 22) revelou resultados comparáveis entre as duas modalidades de tratamento. Casos com escores intermediário (23-32) e alto (> 32) revelaram resultados mais favoráveis ao grupo cirúrgico, principalmente relacionado à maior necessidade de nova revascularização nos tratados por ICP⁽¹⁵⁾.

Em 1974, Gould e Lipscomb elegantemente descreveram, baseado em modelos animais, uma relação entre a gravidade de doença coronária e o fluxo sanguíneo miocárdico. Assim, uma lesão obstrutiva maior que 50% limita a capacidade máxima de vasodilatação coronariana, uma lesão maior que 70% reduz o fluxo sanguíneo coronário durante esforço e uma lesão maior que 85% já limita este fluxo em situação de repouso.⁽¹⁶⁾ Na prática cardiológica, estes dados foram utilizados, classificando como DAC a presença de lesões maiores que 50% e relacionando-se a isquemia aquelas lesões com mais de 70% de redução luminal. Essa orientação passou a guiar a indicação de terapia de revascularização miocárdica⁽¹⁷⁾.

Assim sendo, a angiografia permitindo o diagnóstico de DAC e avaliando sua gravidade apresentaria informação prognóstica e orientaria a decisão terapêutica. Entretanto, diversos estudos em pacientes estáveis, baseados somente em critérios anatômicos, comparando o tratamento clínico ótimo isolado ou combinado com a terapia de revascularização não encontraram resultados que dessem suporte para esta associação de tratamento como tratamento de eleição. Um desses estudos, o COURAGE⁽¹⁸⁾, selecionou pacientes com pelo menos uma lesão maior que 70%,

associado com alteração eletrocardiográfica ou em teste de estresse ou uma lesão maior que 80% associada com angina clássica. Os resultados evolutivos de cinco anos mostraram ausência de benefício da ICP sobre o tratamento medicamentoso no que diz respeito à mortalidade e infarto agudo do miocárdio. Uma metanálise subsequente, 7182 pacientes com diagnóstico de DAC estável submetidos à intervenção coronária percutânea reafirmou a ausência de benefício da ICP quando comparada ao tratamento clínico ótimo.(19)

Apesar da quantidade de informações obtidas pela angiografia coronária, que são fundamentais a compreensão e o manejo da DAC. O método também apresenta limitações também, por exemplo: o angiograma é uma representação bidimensional de uma estrutura tridimensional e, desta forma, uma estenose excêntrica pode passar despercebida se o ângulo correto de visualização não for utilizado. Outro aspecto limitante é a necessidade de comparar a região doente com uma área normal adjacente; na presença de doença difusa, a região normal pode ser doente também, levando a um erro de diagnóstico. Por fim, o processo de remodelamento positivo pode levar a um luminograma aparentemente normal, mesmo em cenários de alta carga de placa. Diante destas e outras limitações, várias técnicas diagnósticas foram desenvolvidas para auxiliar no diagnóstico mais preciso da DAC.

A angiografia coronária invasiva foi descrita em 1958, e desde então, tornou-se fundamental para o diagnóstico e tratamento da DAC. Avanços consideráveis ocorreram nas últimas duas décadas que tornaram possível alcançar melhores resultados na angiografia, no que se refere à avaliação anatômica e funcional da doença coronária. A ultrassonografia intracoronária (USIC), a tomografia por coerência óptica (OCT), a reserva fracionada de fluxo (FFR) e o índice de reserva de fluxo fracionada (iFR) modificaram o cenário do tratamento da DAC, por tornar possível maior compreensão da fisiopatologia, por estimar com maior acurácia a dimensão da lesão além de permitir analisar a isquemia relacionada à lesão. (20-23).

Mais recentemente, tem sido avaliada a incorporação de métodos computacionais à angiografia invasiva no diagnóstico da DAC como ferramenta capaz de aumentar de maneira significativa a acurácia diagnóstica e terapêutica do método. (24)

2 Revisão da Literatura

2.1 Reserva de Fluxo Coronária

A Reserva de Fluxo Coronária (CFR, do inglês *Coronary Flow Reserve*) é definida como a razão entre o fluxo máximo ou em hiperemia, tipicamente induzida com uso de adenosina intracoronária ou intravenosa, numa determinada coronária e o fluxo em repouso.(25) Pode ser mensurada invasivamente por meio de um fio-guia com Doppler em sua extremidade capaz de determinar a velocidade do fluxo nas duas situações.(26) Uma vez que a velocidade é proporcional ao fluxo, a reserva da velocidade de fluxo coronário é um reflexo da CFR. Há também a possibilidade de realizar esta avaliação invasivamente, utilizando a técnica de termodiluição(27-29).

Considera-se uma CFR normal quando o valor encontrado for maior que 2,0, sendo que, na maioria dos pacientes, costuma ficar entre 3,0 e 5,0. Inicialmente, a CFR foi utilizada para avaliar o significado funcional de lesão coronária obstrutiva intermediária com estudos demonstrando uma boa correlação entre a CFR e os testes não invasivos para avaliação de isquemia(30). Entretanto, uma série de limitações da avaliação invasiva da CFR limitaram seu amplo uso na prática clínica. Primeiro, pode ser desafiador obter um sinal de boa qualidade, usando-se fio-guia com Doppler. Segundo, por depender da avaliação do estado de repouso, a reprodutibilidade é limitada, já que qualquer alteração na frequência cardíaca, pressão arterial ou na contratilidade cardíaca pode alterar significativamente o valor do fluxo em repouso(31). A falta de um ponto de corte claro e objetivo entre o que é normal ou alterado dificulta a decisão clínica. Existe um grande espectro para valores normais, podendo ser algo entre 2,5 e 6,0, porém, o mesmo valor de 3,0 pode ser alterado para um caso e normal para outro! Destaca-se ainda é o fato da CFR, por definição, ser uma medida de avaliação da coronária epicárdica e da microvasculatura. Desta maneira, um valor baixo de CFR pode ser resultado de uma estenose significativa em coronária epicárdica, de uma disfunção microvascular ou ainda da alteração de conjunta das duas situações(32). Assim, diante destas limitações, a avaliação da CFR tem sido cada vez menos utilizada, tendo indicação em cenários específicos, como a avaliação de doença microvascular em paciente com coronárias epicárdicas normais.

2.2 Reserva de Fluxo Fracionada

No início da década de 90, no intuito de resolver os problemas encontrados com a Reserva de Fluxo Coronária, foi introduzido a Reserva de Fluxo Fracionada (FFR, do inglês *Fractional Flow Reserve*), um método de avaliação fisiológica da DAC epicárdica.(33, 34) O FFR é definido como a razão entre o fluxo sanguíneo máximo na presença de estenose em um vaso epicárdico e o fluxo máximo hipotético na ausência de estenose. Durante a hiperemia máxima, a resistência microvascular é minimizada e assume-se que seja semelhante quer na presença ou na ausência de doença. Assim sendo, o fluxo torna-se proporcional à pressão e a avaliação da FFR pode ser definida através da comparação da pressão distal na presença de estenose comparada com a pressão distal hipotética na ausência desta. Em um vaso epicárdico normal, a pressão na porção distal da coronária é semelhante a pressão na porção proximal. Partindo deste princípio, em um vaso epicárdico doente, a pressão distal hipotética é a pressão medida na região proximal do vaso. Aplicando este conceito na prática, é possível avaliar a FFR invasivamente por meio de um fio guia com transdutor de pressão para medir a média da pressão arterial no terço distal da coronária, durante hiperemia máxima, e comparar com a média da pressão arterial da porção proximal do mesmo vaso ou da Aorta, avaliada simultaneamente pelo cateter-guia.

Quando comparado à CFR, a FFR tem características peculiares que proporcionam algumas vantagens.(35) Primeiro, tem o valor normal de 1 para todos os pacientes e todas as coronárias. Segundo, apresenta um valor de corte bem definido de 0,75, com uma zona cinzenta até 0,80. Se o valor da FFR for maior que 0,80, pode-se assumir que o vaso em estudo não está relacionado à isquemia significativa. Por outro lado, caso o valor observado seja de 0,75 ou menor, o vaso em questão está relacionado com isquemia, enquanto valores na zona cinzenta requerem uma avaliação clínica individualizada. É importante ressaltar, que a FFR não deve ser avaliada como uma variável dicotômica e sim como uma variável contínua. Para um mesmo vaso, quanto menor o valor da FFR observada, maior é o grau de isquemia e maior será o benefício terapêutico quando comparado com o tratamento medicamentoso.(36) Um terceiro atributo importante da FFR é ser independente de alterações no fluxo de repouso ou de outras variáveis hemodinâmicas, tornando o exame mais reprodutível.(27) Por fim, o FFR é uma avaliação específica da doença coronária epicárdica, independente da presença de disfunção microvascular. Isto é

uma vantagem importante por fornecer uma informação valiosa sobre o ganho possível de fluxo ao se implantar um stent, por exemplo.

A FFR foi inicialmente validada comparando-a com outros três métodos não invasivos para pesquisa de isquemia em paciente com lesão intermediária(37). Se apenas um dos testes identificasse isquemia, o paciente seria classificado como tendo isquemia. Ao utilizar-se três diferentes métodos, os autores do estudo aumentaram a acurácia no diagnóstico de isquemia. Utilizando um ponto de corte de 0,75, observou-se que 100% dos 21 pacientes com FFR abaixo deste valor apresentavam isquemia, enquanto 88% dos 24 pacientes com FFR maior ou igual ao valor de corte não apresentavam isquemia. Neste último grupo, nenhum dos pacientes foi submetido à terapia de revascularização e não houve desfechos cardíacos num seguimento médio de 24 meses. A acurácia diagnóstica para identificar isquemia em pacientes com DAC uniarterial e estenose intermediária foi de 93%.

A utilidade clínica da FFR foi bem documentada por pelo menos três grandes estudos randomizados e em múltiplos registros e estudos observacionais. O primeiro grande estudo randomizado foi o estudo DEFER (*Deferral of Percutaneous Coronary Intervention*). (38) Neste estudo, 325 pacientes com dor torácica e de DAC moderada que tinham programação de tratamento de revascularização com intervenção coronária percutânea (ICP) foram avaliados com FFR. Os pacientes que apresentavam FFR menor que 0,75 foram submetidos à ICP conforme planejado. Caso a FFR avaliada fosse maior ou igual a 0,75, os pacientes eram aleatoriamente selecionados para realizar a ICP planejada ou continuarem em seguimento clínico. Na evolução de dois anos, a taxa de eventos cardíacos maiores foi de 11% nos 91 pacientes que permaneceram em tratamento clínico semelhante à taxa de 17% ($p=0,27$) nos outros 90 pacientes submetidos à ICP. Este foi o primeiro grande estudo que demonstrou ser seguro não realizar ICP em paciente com DAC anatomicamente significativa, caso esta não se acompanhasse de significado funcional importante baseado no estudo da FFR.

Subsequentemente, estes mesmos pacientes foram avaliados por 5 anos, momento em que a taxa combinada de morte e infarto do miocárdio (IM) foi de 3,3% no grupo que permaneceu em tratamento clínico comparável com 7,9% no grupo submetido a ICP ($p=0,21$), demonstrando novamente a segurança de manter o tratamento medicamentoso isolado nos casos de doença coronária fisiologicamente não significativa.(39) A coorte de 15 anos foi publicada recentemente. Quanto à

mortalidade não houve diferença significativa entre os grupos; a taxa de IM foi significativamente menor no grupo que não foi submetido a ICP (2,2% x 10%, $p = 0,03$). Durante este período, o benefício aconteceu sem qualquer diferença entre os grupos, no que diz respeito a necessidade de revascularização (44% x 34%, $p = 0,25$).⁽⁴⁰⁾ Este resultado reforça a segurança do tratamento medicamentoso isolado em casos de DAC funcionalmente não significativa.

O segundo importante estudo randomizado envolvendo a avaliação com FFR foi o FAME (*Fractional Flow Reserve Versus Angiography Multivessel Evaluation*)(20), que estabeleceu a importância desta variável na tomada de decisão em pacientes com DAC multiarterial. Foram excluídos aqueles com IAM com Supra Desnivelamento do Segmento ST (IAMCSST) e incluídos 1.005 pacientes com DAC estável e instável que tivessem estenose maior que 50% em pelo menos duas coronárias importantes e a ICP fosse indicada como tratamento baseado nos critérios angiográficos e na apresentação clínica. Após identificar estas lesões, os pacientes foram aleatoriamente selecionados para receber a ICP baseada na angiografia ou guiada pelo estudo da FFR. Neste segundo caso, inicialmente se realizou o FFR e, apenas se o valor encontrado fosse menor ou igual a 0,80, a ICP seria realizada. O desfecho primário foi a taxa de eventos combinados de morte, IM e necessidade de revascularização em um ano.

Um número significativamente menor de stents foi implantado naqueles pacientes em que a ICP foi realizada conforme o resultado do FFR (1,9 x 2,7 stents por paciente, $p < 0,001$), mesmo tendo havido um número semelhante de lesões observadas nos dois grupos. O tempo de procedimento não diferiu entre os grupos, demonstrando que, ainda que a realização do FFR demandasse alguma demora, ela economiza tempo ao evitar a perda de tempo com implante de stents desnecessários. Ainda mais importante: os desfechos foram em menor número nos pacientes que receberam tratamento baseado na fisiologia com redução significativa no desfecho primário em um ano (13% x 18%, $p = 0,02$). Além disto, a taxa de morte ou infarto foi significativamente menor no grupo que recebeu intervenção baseada na FFR (7% x 11%, $p = 0,04$). Tanto os resultados de dois anos com o de cinco anos de seguimento confirmaram a manutenção destes benefícios^(41, 42). Adicionalmente, a análise de custo-efetividade nesse estudo revelou que a ICP baseada na fisiologia, além de reduzir os desfechos clínicos, otimiza a utilização dos recursos.⁽⁴³⁾

O estudo FAME é fundamental neste sentido por apresentar um conceito novo, o da “revascularização funcional”, significando que apenas as lesões epicárdicas funcionalmente significativas sejam tratadas, independentemente dos aspectos angiográficos. Isto resulta numa maximização de benefícios e em redução de riscos.

Um sub-estudo angiográfico do FAME destacou a possibilidade discordância entre o resultado da coronariografia e o significado funcional das lesões.(44) Dentre as lesões classificadas entre 50% e 70% pelo operador, 35% eram provocadoras de isquemia, enquanto que as identificadas entre 70% e 90%, um percentual não desprezível (20%) não estava relacionada à isquemia. Esta discrepância tem grande importância, principalmente no cenário dos pacientes triarteriais, nos quais a cirurgia de revascularização miocárdica é frequentemente uma opção terapêutica. As Diretrizes sugerem então o cálculo do escore SYNTAX e sugerem o procedimento cirúrgico em cenários de pontuação alta ou intermediária. Entretanto, o escore SYNTAX é fundamentalmente anatômico e não leva em conta o aspecto funcional. Para corrigir esta limitação, foi proposto o SYNTAX funcional, aplicado no grupo de pacientes tratados baseados na FFR. Este escore que leva em consideração apenas as lesões funcionalmente significativas demonstrou um poder de discriminação melhor para avaliar risco de IM e morte, quando comparado com o escore SYNTAX puramente anatômico(45).

O estudo FAME 2 é o mais recente dos trabalhos randomizados que mostram a utilidade do estudo da FFR na prática clínica(46). Este estudo comparou o tratamento clínico ótimo e a ICP guiada por FFR associada com tratamento clínico ótimo em pacientes com angina estável e pelo menos uma coronária epicárdica importante com estenose maior que 50% no terço proximal ou médio. O desfecho primário foi morte, IM ou hospitalização com necessidade de revascularização urgente em dois anos. O diferencial deste estudo em relação aos dois anteriores está na seleção da amostra. Todos os pacientes selecionados foram submetidos à FFR. Aqueles que não apresentavam isquemia foram seguidos em um registro e apenas aqueles com FFR menor ou igual a 0,80 foram selecionados aleatoriamente para um dos dois grupos objetivos do estudo, ou seja, apenas pacientes com isquemia significativa foram incluídos na parte randomizada do estudo.

O objetivo do estudo FAME2 foi avaliar o benefício da ICP em pacientes com DAC estável e isquemia identificada pela FFR. Após a inclusão de 1.220 pacientes, dos quais 888 na porta randomizada, o estudo foi interrompido precocemente por uma

recomendação do comitê de monitorização, que observou uma diferença significativa entre os grupos e alertou sobre o potencial efeito adverso ao manter pacientes em tratamento clínico exclusivo. Com média de seguimento de 7 meses, o desfecho primário ocorreu em 4,3% no grupo intervenção e 12,7% no grupo com tratamento clínico exclusivo ($p < 0,001$). A diferença foi basicamente observada nas hospitalizações com necessidade de revascularização. No seguimento de dois anos, observou-se manutenção de menor índice de desfecho nos submetidos à ICP (8,1% x 19,5%, $p < 0,001$), diferença novamente decorrente da necessidade de maior necessidade de revascularização maior nos casos alocados para o grupo de tratamento clínico exclusivo.(47) Quando se excluem os dados de IM nos primeiros sete dias do procedimento, ou seja, descartam-se os infartos relacionados ao procedimento, a taxa de mortalidade e IM é significativamente maior no grupo no grupo não submetido à ICP (8% x 4,6%, $p = 0,04$). Outro dado interessante é o resultado do grupo registro, no qual os resultados foram excelentes. A taxa de desfecho primário neste grupo foi semelhante ao observado no grupo submetido à ICP e significativamente menor que o grupo com FFR baixo com tratamento clínico exclusivo. O seguimento de 5 anos foi penalizado pela redução do número de centros participantes após o terceiro ano de seguimento, porém trouxe que merecem destaque. Ao final daquele período, pelo menos um dos componentes do desfecho primário ocorreu em 62 pacientes dos submetidos à ICP enquanto o mesmo desfecho foi observado em 119 pacientes no grupo submetido ao tratamento clínico exclusivo (13,9% x 27%, $p < 0,001$) (48). A diferença entre estes dois grupos sobretudo deveu-se à necessidade de nova revascularização. No grupo controle, 15,7% dos pacientes apresentaram o desfecho primário, sendo esta taxa semelhante à observada no grupo submetido à ICP e significativamente menor que aqueles que permaneceram em tratamento clínico. Outro dado interessante é o controle da angina. Nos primeiros três anos de seguimento, os pacientes submetidos à intervenção apresentaram significativamente menos angina que o grupo clínico. Entretanto, ao final dos cinco anos, não houve diferença entre os grupos devido ao “crossover”, pois 51% dos pacientes inicialmente alocados para receber apenas tratamento medicamentoso foram também submetidos à ICP.

Quanto à análise da qualidade de vida e da custo-efetividade, o FAME2 demonstrou melhora da angina, melhora da qualidade de vida e uma custo-efetividade atrativa.(49) Assim, o FAME 2 reforça a indicação do conceito da angioplastia

funcional, bem como reforça a segurança de manter o tratamento quando diante se está diante de lesões funcionalmente não significativas.

Há críticas ao FAME2, quanto à inclusão do critério de revascularização urgente no desfecho primário, pois este desfecho não é tão impactante quanto morte ou IM. Neste caso, a manutenção em tratamento clínico pode ser a opção inicial, entretanto o alívio da angina e a qualidade de vida associada com um bom nível de custo efetividade, tornam a ICP a estratégia mais adequada para pacientes com DAC estável. Outra crítica é a interrupção precoce da seleção de pacientes com número menor que o inicialmente previsto, ainda que justificável pelo benefício observado já na fase inicial do estudo, pois se sabe que a interrupção precoce pode magnificar os efeitos do tratamento.(50)

Um sub-estudo do FAME2 avaliou a capacidade de prever a história natural, de acordo com o diâmetro de estenose e o valor da FFR.(51) A amostra foi composta por 607 casos não submetidos a revascularização. As 799 lesões analisadas foram divididas em quatro grupos: discordância negativa (DN), no qual a FFR foi maior que 0,80 e diâmetro de estenose maior que 50%; concordância negativa (CN), quando a FFR foi maior que 0,80 e diâmetro de estenose menor que 50%; concordância positiva (CP), em que a FFR foi menor que 0,80 e diâmetro de estenose maior que 50%; e discordância positiva (DP), quando a FFR foi menor que 0,80 e diâmetro de estenose menor que 50%. O desfecho, avaliado num seguimento de dois anos, foi um composto de morte cardiovascular, IM relacionado a lesão e necessidade de revascularização relacionada à obstrução.

A maior taxa de eventos foi no grupo CP (*Long Rank* $X^2=80,96$; $p=0,001$) e a menor no grupo CN. A taxa de eventos foi maior no grupo DP do que no grupo DN ($p=0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos CP e DP, assim como também não houve entre os grupo CN e DN. Mesmo quando o corte do grau de estenose foi modificado para 70%, os resultados observados não mudaram. Outra variável anatômica avaliada foi o SYNTAX SCORE, mas este também não apresentou uma relação com o desfecho em análise. Portanto, neste estudo, em pacientes com DAC estável, a fisiologia foi um preditor de eventos mais importante do que a anatomia.

Uma meta-análise, incluindo dados do FAME 2 e de outros dois estudos(52, 53), avaliou o tratamento da lesões estáveis com terapia medicamentosa plena associada ou não com a terapia de revascularização orientada pela reserva de fluxo

fracionada.(54) O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular ou infarto agudo do miocárdio. Foram incluídos apenas estudos nos quais a ICP quando indicada pela fisiologia foi realizada utilizando stents farmacológicos de segunda geração, uma vez que os stents farmacológicos de primeira geração ou não farmacológicos são inferiores em desempenho(55). Um total de 2.400 pacientes foi avaliados, sendo 1.344 pertencentes ao grupo com terapia medicamentosa exclusiva. Depois de uma média de seguimento de 35 meses, observou-se uma redução relativa de 28%, com avaliação pela FFR. A incidência cumulativa de eventos em 5 anos foi de 10,7% neste grupo e de 16,4% no outro grupo, resultando num número necessário para tratamento (NNT) de apenas 18.

Além destes estudos, outros reforçam a utilidade desta ferramenta em diversos cenários, como a avaliação de lesões intermediárias de TCE(56), ramos laterais cobertos por stents previamente implantados(57), DAC difusa(58) e doença residual em pacientes com síndrome coronária aguda(52, 53, 59). A análise da lesão culpada no IAMCSST ainda é um cenário no qual o FFR não deve ser utilizado por causa da alteração microvascular produzida pelo evento.

Uma meta-análise reforçou o conceito da FFR como variável contínua de risco. Quanto menor a FFR, maior a chance de evento cardíaco adverso e maior é o benefício da revascularização(36). Por outro lado, diante de um FFR maior 0,80 o risco da revascularização não é maior que qualquer benefício e, em geral, o tratamento clínico ótimo é recomendado.

Diante de consistentes resultados favoráveis a utilização nos mais diversos cenários, o FFR está classificado como grau de recomendação I e nível de evidência A em diretrizes(60, 61) e é recomendada na decisão do planejamento terapêutico. (62) Apesar disto, a aplicação deste recurso permanece baixa globalmente.(63-66)

As potenciais razões para estas baixas taxas de adesão incluem o tempo adicional necessário para realizar o procedimento, custos com materiais e medicação, necessidade de heparinização plena, eventuais desconfortos relatados por pacientes, contraindicações e falta de reembolso nos sistemas de saúde.

2.3 Instantaneous Wave-Free Ratio

Os índices fisiológicos derivados da análise pressórica devem ser utilizados respeitando-se condições nas quais a resistência microvascular seja mínima(33).

Para atingir esta condição, a avaliação da FFR necessita do uso de vasodilatadores potentes, sendo mais comumente utilizada a adenosina.

A aplicação prática destes vasodilatadores, entretanto, traz complexidade na operação de serviços de Cardiologia Intervencionista, notadamente naqueles que apresentam maior volume de exames. Isto acontece por diferentes motivos: os vasodilatadores não podem ser utilizados em todos os casos, pois apresentam efeitos colaterais significativos e, eventualmente, limitantes: provocam alterações hemodinâmicas significativas; induzem sintomas como dispneia e dor torácica; aumentam o tempo de procedimento; e adicionam custos.(67)

No intuito de minimizar as dificuldades apresentadas pelo método e aumentar seu uso na prática clínica foi introduzido o conceito do *Instantaneous Wave-Free Ratio* (iFR). Utilizando o eletrocardiograma associado com algoritmos computacionais, identifica-se uma fase do ciclo cardíaco denominada “período livre de onda”, momento no qual a resistência microvascular é estável e é a menor observada em todo ciclo cardíaco e, por consequência, a velocidade do fluxo é a maior possível(68). Calculado neste intervalo, o iFR é simplesmente a razão entre as pressões observadas na porção distal da coronária e na raiz da Aorta.

Nos estudos de validação, mais de 4.000 estenoses coronárias foram avaliadas pelos dois métodos: iFR e FFR, sendo demonstrado, de forma consistente, que a classificação da estenose é a mesma em 80 a 85% dos casos. Para dimensionar mais claramente este resultado, a análise do FFR consigo mesmo, em momentos distintos, é fundamental e dois estudos fizeram esta avaliação.(38, 69) Nestes trabalhos, as duas mensurações da mesma estenose moderada obtidas em tempos subsequentes foi de 85%, confirmando que a boa concordância entre os dois avaliados.

Quando comparados com outros testes não invasivos para diagnóstico de isquemia, como cintilografia miocárdica e a tomografia com emissão pósitrons, a acurácia desses métodos foi semelhante. Por outro lado, quando se compara os dois métodos com a CFR, conclui-se que a correlação com o iFR foi melhor e mais forte, portanto, iFR poderia ser utilizado na avaliação funcional da gravidade da doença coronária de modo independente.(70, 71)

Diante destes dados robustos, utilizando um ponto de corte de 0,80 para FFR e de 0,89 para o iFR, dois grandes estudos multicêntricos e randomizados foram realizados, com objetivo de avaliar os resultados do tratamento de lesões coronárias guiados por um ou outro método.

O estudo iFR SWEDEHEART (*Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI*) foi concebido para comparar a avaliação funcional da gravidade da estenose coronária e, se indicado, seu tratamento baseado em duas análises, do FFR ou do iFR.(72) Foram selecionados 2.037 pacientes com diagnóstico de angina estável, angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST. Neste último caso, as lesões consideradas culpadas foram tratadas conforme o julgamento clínico enquanto as demais lesões foram objeto do estudo. As lesões coronárias comprometiam entre 40 a 80% da luz do vaso, conforme avaliação visual. Quando indicada, a modalidade da revascularização indicada ficou a critério da equipe assistente. O desfecho primário avaliado no estudo foi a taxa combinada de morte por qualquer causa, IM não fatal e revascularização não planejada em 12 meses.

Durante o período do estudo, 20,3% dos pacientes admitidos nas instituições participantes foram incluídos no estudo. 1.019 pacientes constituíram o grupo avaliado com iFR e os outros 1.018 no grupo avaliado com FFR. Os dois grupos eram semelhantes quanto às características clínicas, fatores de risco, extensão da doença coronária e indicação da coronariografia. A média das idade foi de 68 anos, 21,8% apresentavam diabetes mellitus, 33% tinham antecedente de doença coronária prévia e 62% tinham diagnóstico de angina estável.

O número de lesões estudadas em cada grupo foi maior no grupo iFR, num total de 1.568 lesões (1,55 lesão por paciente), enquanto outras 1.436 lesões (1,43 por paciente) foram avaliadas com FFR ($p=0,002$). A presença de desconforto torácico durante o procedimento foi muito maior no grupo FFR (68,3% x 3%, $p<0,001$) e é possível que a diferença seja reflexo do efeito colateral relacionado à adenosina, sugerindo uma menor tendência em utilizar a FFR em pacientes multarteriais. Também com diferença significativa, observou-se o menor número de lesões hemodinamicamente importantes no grupo iFR (29,1% x 36,8%, $p<0,001$), porém, este achado está de acordo com o observado em estudos prévios, sendo mais provável de ocorrer uma diferença de classificação quanto mais próximos os limites de corte de cada método(68, 73, 74). Por outro lado, em avaliações nas quais se observam valores muito próximos destes limites, sabe-se que a taxa de mortalidade e IM é muito baixa.(20, 38, 46, 75) Aliado a isto, ressalta-se que o valor de corte para FFR de 0,75 apresentou melhor correlação com isquemia em outros testes diagnósticos que o valor de 0,80 (76).

A revascularização foi realizada em 536 pacientes no grupo iFR e em 569 no grupo FFR ($p=0,11$). A ICP foi a modalidade escolhida de revascularização em 81,4% destes pacientes. A ocorrência dos eventos componentes do desfecho primário ocorreu em 6,7% no grupo iFR e 6,1% no grupo FFR ($p=0,007$ para não inferioridade). A taxa isolada de cada um dos componentes do desfecho primário também foi semelhante entre os grupos.

O outro estudo randomizado e duplo cego que ratificou o emprego do iFR como uma boa opção na prática clínica foi o DEFINE-FLAIR (*Use of Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI*)(21). Neste estudo, também foi testada a utilidade do iFR como método para guiar a ICP em comparação com a FFR. Utilizando um destes métodos, 2.492 pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos. O objetivo primário foi avaliar a ocorrência, em um ano, de eventos cardíacos maiores, definidos como o composto por: morte por qualquer causa, infarto cardíaco não fatal e revascularização não planejada. Foi utilizado como critério de inclusão a presença de DAC, em vasos nativo, com estenose entre 40% e 70%, de acordo com a estimativa visual. Apesar de permitir a inclusão de pacientes com síndrome coronária aguda, a grande maioria dos pacientes (80%) apresentava doença estável e apenas 41% apresentaram doença multiarterial.

O número de vasos avaliados em cada grupo foi semelhante. No grupo iFR, foram avaliados 1.575 vasos (média de $1,27 \pm 0,61$), enquanto no grupo FFR, foram avaliados 1.608 (média de $1,29 \pm 0,63$)($P=0,58$). O número de estenoses funcionalmente significantes, ou seja, apresentando um valor de avaliação funcional menor que o corte para cada método, foi inferior no grupo iFR (28,6% x 34,6%; $p=0,004$). Diferentemente daquilo observado no SWEDEHEART, o tempo de procedimento foi menor no grupo iFR (40,5 x 45 minutos, $p=0,001$). Quanto ao desfecho primário, a ocorrência de eventos na evolução foi semelhante entre os dois grupos (6,8% no grupo iFR e 7% no grupo FFR, $p=0,78$), demonstrando a não inferioridade do uso iFR em relação à FFR como método de avaliação funcional.

Outro detalhe importante é o conforto e a segurança do paciente. Apenas 3,1% dos casos no grupo iFR apresentaram sintomas, incluindo 19 pacientes com dor torácica e 13 com relato de dispneia. Por outro lado, 30,8% dos pacientes do grupo FFR apresentaram sintomas, configurando uma diferença significativa ($p=0,001$). A presença de efeitos colaterais graves, como broncoespasmo e arritmias ventriculares,

ocorreu em 8 pacientes deste último grupo e apenas em 1 do primeiro grupo. A adenosina é uma medicação relativamente segura, porém tem riscos já devidamente documentados e potencialmente limitantes.(77-79)

A possibilidade de uma abordagem híbrida, utilizando os dois métodos (iFR/FFR), foi avaliada na prática clínica no estudo SYNTAX II.(80) Foram selecionados 708 pacientes com doença coronária triarterial. A escolha do método de revascularização foi baseada no escore SYNTAX II, uma ferramenta que combina dados clínicos e angiográficos para estimar a mortalidades das terapias de revascularização cirúrgica e percutânea, em 4 anos de evolução. Apenas casos nos quais os resultados se equiparavam foram elegíveis. Assim, 454 pacientes foram submetidos à ICP guiada pela fisiologia e, quando houve indicado o implante de stent, utilizando-se a (USIC) para otimizar o resultado. Lesões com iFR menor que 0,86 foram revascularizadas, enquanto as que apresentaram iFR maior que 0,93 permaneceram em tratamento clínico. Aquelas classificadas na faixa intermediária foram submetidas à FFR. Comparando com o grupo submetido à ICP no SYNTAX I, foi observada, em um ano, uma redução significativa na taxa de eventos maiores composta por morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e necessidade de nova revascularização (10,6% x 17,4%; $p = 0,006$).

Enquanto os estudos anteriormente citados avaliaram os desfechos clínicos das estratégias de revascularização baseadas na fisiologia, o estudo DEFINE-REAL (81) teve como objetivo analisar o efeito na tomada de decisão clínica quando se associa a fisiologia às informações angiográficas em pacientes com doença multivascular. Quatrocentos e oitenta e quatro casos foram selecionados e avaliados com fisiologia invasiva, seja com FFR, seja com iFR. Além de se observar uma alta taxa de concordância entre os dois métodos (92%), foi identificada uma alta de reclassificação tanto da lesão (26%) quanto da escolha do manejo mais apropriado para cada caso (45%) quando comparada esta com a estratégia baseada apenas na anatomia.

A mudança de tratamento ocorreu de modo semelhante independente da escolha inicial do tratamento (clínico, revascularização percutânea ou cirúrgica) e também independentemente do resultado dos exames não invasivos previamente realizados. Foi observado que quanto maior o número de vasos avaliados, maior foi a probabilidade de mudança de estratégia. O uso do iFR foi associado com uma análise de um maior número de vasos ($p=0,04$) quando comparado com a FFR, bem como esteve associado a uma maior taxa de mudança de tratamento ($p=0,0001$).

2.4 Quantitative Flow Reserve

O estudo da angiografia coronária quantitativa (ACQ) é utilizado de diferentes maneiras na Cardiologia Intervencionista, desde a década de 70. Ao longo do tempo, esta técnica consolidou-se por ser acurada, reproduzível e utilizada em diversos trabalhos científicos para avaliação da eficácia das intervenções com seus distintos dispositivos.

A ACQ nada mais é que a análise de um luminograma e não do grau de acometimento aterosclerótico propriamente dito. Mesmo a adição do estudo em três dimensões (3D) mostrou-se inadequada para avaliação dessas obstruções. Entretanto, a abordagem computacional da dinâmica de fluidos sobre o fluxo coronariano, baseado na contagem de quadros *TIMI* trouxe a perspectiva de uma avaliação funcional denominada QCAFFR (do inglês, *quantitative coronary angiography fractioned flow reserve*) ou, simplesmente, QFR(*Quantitative Flow Reserve*).⁽⁸²⁾

A reconstrução angiográfica 3D é um passo primordial na realização do QFR. A introdução de intensificadores de imagem digital permitiu a possibilidade de calibração automática, eliminando a magnificação fora de plano e o erro de calibração.^(83, 84) Desta forma, a reconstrução espacial é bastante fidedigna e permite a reconstrução vascular subsequente.

O processo de análise de uma região de interesse começa com a segmentação luminal, obtida por programas computacionais que definem, o mais claramente possível, os contornos arteriais. Um desses programas é o QAngio XA 3D® desenvolvido pela Medis Specials BV®. Escolhe-se manualmente o início e o final do segmento a ser estudado, em duas projeções angiográficas diferentes, com uma diferença mínima de 25 graus entre elas, e automaticamente desenha-se a trajetória desenvolvida pelo fluido na região de interesse. O próximo passo é a definição do contorno por um algoritmo, que utiliza a escala de cinza em sua análise. Esta última etapa também pode ser corrigida manualmente. Por meio das secções transversais da luz reconstruída e da superfície de referência, são criadas duas funções de diâmetro arterial e uma função do diâmetro de referência. Baseadas nestas funções, diversas variáveis são obtidas automaticamente, incluindo: a região com maior

diâmetro, a área da estenose, a área e o diâmetro luminal mínimos, a extensão da lesão e o volume da placa, além de definir a melhor projeção para visualização.

Diante das informações anatômicas fornecidas, na prática clínica, a ACQ 3D pode ser utilizada no dimensionamento do vaso e da lesão.(83) Comparações com a USIC *in vivo* confirmou uma excelente correlação(84, 85). Nestes casos, as poucas diferenças foram relacionadas à curvatura do vaso que impede o alinhamento em paralelo do cateter de imagem com a direção do vaso. Outra utilidade do método é a avaliação da luz vascular, na qual a estimativa da área luminal apresentou boa correlação tanto com a USIC como com a tomografia de coerência óptica.(86) Neste estudo, as diferenças foram mais significativas em vasos de maior calibre e nos mais tortuosos.

Quanto ao significado fisiológico de uma obstrução coronária, foram observados diferentes resultados no poder discriminatório da ACQ 3D em relação ao estudo da FFR(82, 87-89). Portanto, os dados anatômicos isoladamente podem não ser suficientes em inferir o significado funcional de uma determinada estenose. Por outro lado, a associação da ACQ 3D com a dinâmica de fluidos, apresentou boa correlação, numa análise de 77 vasos com estenoses intermediárias.(82) Outros métodos baseados na ACQ e no cálculo da FFR por estudo computacional também demonstraram resultados promissores(82, 90, 91).

Tu et al desenvolveram um novo modelo de análise baseado nos seguintes princípios: 1) a pressão coronária é a mesma ao longo de todo trajeto em vasos normais(92); 2) a magnitude da queda da pressão arterial é determinada pela geometria da estenose e pelo fluxo através desta; 3) a geometria da estenose pode ser definida ao comparar-se com o segmento normal e inferir-se o trajeto na ausência de doença e 4) a velocidade de fluxo coronário é preservada distalmente(93) e a massa de fluxo no vaso principal reduz-se à medida da perda de calibre em decorrência da saída de ramos secundários. No intuito de entender melhor a acurácia do método, foram estudados 84 vasos com lesão de 73 pacientes e avaliados por meio de três diferentes modelos de fluxo(24):

1. Velocidade fixa de fluxo hiperêmico, derivada de estudos prévios com FFR (ffQFR, do inglês *Fixed Flow QFR*)(82);
2. Velocidade de fluxo hiperêmico derivada da angiografia coronária sem a necessidade de hiperemia induzida farmacologicamente (cQFR, do inglês,

Contrast Flow QFR), quando o fluxo de contraste é convertido em fluxo hiperêmico virtualmente com base em estudos prévios(82);

3. Velocidade de fluxo hiperêmico obtida da angiografia coronária durante hiperemia induzida por adenosina (aQFR, do inglês *Adenosine-flow QFR*).

Os casos selecionados apresentaram diâmetro da estenose entre 30% e 80% e eram factíveis para estudo da FFR. Deste modo, compararam-se os três modelos de fluxo e o diâmetro da estenose com a FFR, considerado como o padrão-ouro.

Quando analisada acurácia para o diagnóstico de lesões funcionalmente significativas, utilizando-se um valor de corte de 0,80 para o QFR, observou-se maior área sobre a curva ROC em todos os modelos de fluxo quando se compara com diâmetro de estenose de 50%. A acurácia deste último método foi de apenas de 65%, enquanto que os modelos de fluxo apresentaram acurácia de 80% para fQFR, 86% para cQFR e 87% no caso do aQFR, tendo a FFR como referência.

A comparação entre os três modelos demonstrou que a área sobre a curva ROC foi maior no modelo cQFR comparado com ffQFR, porém não houve diferença significativa entre os modelos cQFR e aQFR. Algumas razões podem explicar este dado. Primeiro, o próprio contraste pode induzir uma hiperemia submáxima(94). Segundo, a fase do ciclo cardíaco, na qual ocorre a maior passagem de contraste, pode afetar a velocidade do fluxo coronário e, durante a hiperemia máxima induzida farmacologicamente, o fluxo cardíaco quase que dobra durante a diástole, momento no qual é avaliado o fluxo no QFR. Terceiro, o uso de adenosina aumenta a frequência cardíaca e o fluxo, que podem levar a uma deterioração da qualidade de imagem, limitando sua análise, como ocorreu neste estudo.

A boa acurácia do método associado com a facilidade de execução do mesmo e a ausência de necessidade do uso de adenosina estimularam a realização de novas investigações.

O estudo FAVOR II China (95) foi o primeiro deles e teve como objetivo avaliar a acurácia diagnóstica da avaliação em tempo real do QFR e da ACQ em relação à FFR, que foi considerada como referência. Foram selecionados 305 pacientes e avaliadas 332 lesões com diâmetro de estenose entre 30% e 90%. Uma boa correlação entre a FFR e o QFR foi observada tanto na análise em tempo real ($r=0,86$, $p < 0,001$) quanto numa análise posterior ($r=0,88$; $p < 0,001$). A diferença absoluta entre o QFR e a FFR foi maior que 0,1 em apenas 8,5% dos casos. A acurácia diagnóstica do QFR foi de 92,7% e apenas 24 vasos (7,3%) apresentaram uma discordância

clínica, sendo que em 18 casos a FFR foi maior que 0,80 sendo o QFR foi menor ou igual. Por outro lado, em tempo real, a análise da ACQ isoladamente apresentou acurácia menor que 60%, logo o QFR aumentou o poder diagnóstico da coronariografia. Em relação ao estudo piloto inicial, houve um aumento da acurácia, provavelmente relacionada à melhor aquisição das duas angiografias, que fizeram parte de cada análise, resultando mínimo encurtamento e sobreposição, melhorando a qualidade da imagem e ao consenso sobre a posição no vaso onde foram comparados os métodos.

Outra publicação com o mesmo objetivo de avaliar o desempenho diagnóstico do QFR, também utilizando a FFR como padrão de referência foi o estudo FAVOR II E-J (Functional Assesment by Various Flow Reconstructions II Europe - Japan)(96). Pacientes com indicação de coronariografia por angina estável ou avaliação de lesões residuais após evento cardíaco agudo foram alvo do estudo. As lesões apresentaram diâmetro de estenose entre 30% e 90% em vasos com no mínimo 2 mm de diâmetro de referência. Das 329 lesões inicialmente selecionadas, foram avaliadas 272 e as demais foram excluídas por diferentes motivos.

A acurácia do QFR foi bem maior do que a da ACQ em 2 dimensões (2D) (0,92 x 0,64; $p < 0,001$). A presença de um maior número de lesões com valores próximo ao ponto de corte (0,80) pode explicar esta acurácia ligeiramente menor que a observada no estudo FAVOR China II. Por outro lado, observa-se novamente um valor alto e maior que o observado nos estudos iniciais.(24, 97) A realização em tempo real e a possibilidade de interação entre o operador do exame e o analista são responsáveis por esta melhora, ao promover maior conformidade com o protocolo, o uso de projeções recomendadas e a possibilidade de diálogos, em busca de soluções que aprimoram o conhecimento e facilidade no uso do método. A correlação entre o QFR e a FFR por lesão foi alta ($r=0,83$; $p<0,001$). Este estudo também demonstrou que o tempo médio para realizar o QFR foi de 5 minutos, sendo significativamente menor que a média do tempo necessário para concluir a FFR com média de 7 minutos ($p<0,001$).

A proposta de uma análise híbrida entre QFR e FFR foi também avaliada. Aplicando um limite de 95% de acurácia, foi proposto que as lesões com QFR iguais ou menores que 0,77 devessem ser submetidas à ICP, enquanto lesões com QFR iguais maiores 0,87 deveriam ser mantidas em tratamento clínico. Neste intervalo, as lesões eram avaliadas com FFR. Aplicando este modelo nas lesões dos estudos

mensurados, apenas 34% delas necessitariam da FFR e ainda garantir-se-ia uma conduta segura.

Recentemente, uma metanálise incluindo 819 pacientes e 969 lesões demonstrou uma acurácia de 87% do QFR em relação ao FFR(98). A média de FFR foi de 0,85 e em 35% das lesões foram classificadas como hemodinamicamente significativas, isto é, FFR menor 0,8. Não houve diferença entre quando a análise foi feita durante o procedimento (*on line*) ou em laboratório (*off line*). Lesões longas, lesões obstrutivas mais graves e a presença de diabetes foram fatores independentes para uma maior diferença entre os métodos.

3 Objetivos

3.1 Hipótese

A Quantitative Flow Reserve pode apresentar boa acurácia diagnóstica na avaliação da Doença Arterial Coronária quando comparada com outros métodos fisiológicos

3.1 Objetivo primário

Avaliar a correlação e eficiência diagnóstica do *Quantitative Flow Reserve* utilizando os modelos de computação hiperêmica de fluxo fixa e após ajuste pelo tempo de trânsito do meio de contraste em comparação com os métodos de referência para avaliação fisiológica *Fractional Flow Reserve* e *Instantaneous wave-free Ratio*.

3.2 Objetivos secundários

Avaliar a prevalência de Doença Arterial Coronária hemodinamicamente significativa em lesões intermediárias

Avaliar a acurácia do diâmetro de estenose pela angiografia coronária quantitativa e pela estimativa visual no diagnóstico funcional das lesões coronarianas, assim como a correlação entre estes dois métodos

Avaliar a reprodutibilidade do Quantitative Flow Reserve através de uma análise interobservador e intraObservador

4 Métodos

4.1 Desenho do estudo e estratégia da pesquisa

No período de fevereiro de 2018 a janeiro de 2019, pacientes encaminhados para realização de angiografia coronária invasiva no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), em decorrência de sintomas atribuíveis a DAC e que possuíam estenoses coronárias epicárdicas de gravidade intermediária por estimativa visual com necessidade de avaliação fisiológica invasiva complementar. Os pacientes se submeteram a angiografia coronária invasiva conforme planejado previamente e, somente após conhecida a anatomia coronária e avaliado os critérios de inclusão e exclusão, foram convidados para participar do estudo.

O protocolo de pesquisa foi aprovado previamente pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição (número de protocolo 4730), e todos os pacientes forneceram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado antes da sua inclusão no estudo. Todos os pacientes receberam informações sobre os objetivos, os procedimentos a serem realizados e os riscos inerentes à investigação, tendo de livre arbítrio consentido em participar do presente protocolo.

4.2 Desenho do estudo e estratégia da pesquisa

Trata-se de um estudo prospectivo e analítico, em que foram incluídos 32 pacientes. Nestes, avaliamos a capacidade do QFR em prever o significado hemodinâmico de tais estenoses, em comparação com a FFR e ao iFR. A decisão terapêutica acerca da indicação da revascularização miocárdica foi baseada nos resultados da FFR e/ou iFR de acordo com seus valores de corte previamente validados e a decisão clínico do médico responsável pelo caso.

Foram feitos anamnese e exame físico, contendo a história do paciente com informações sobre antecedentes pessoais e familiares de fatores de risco cardiovascular, sinais e sintomas atribuíveis à DAC (angina ou equivalente isquêmico) e as doenças associadas, dados epidemiológicos e as medicações em uso, além de avaliação dos exames cardiológicos eventualmente realizados no passado.

O sistema de avaliação fisiológica utilizado neste estudo foi o Volcano® (VolcanoCorp., San Diego, CA). O fio guia com sensor de pressão deste sistema é o Verrata®, no qual sensor de pressão localiza-se na junção entre as porções radiopaca

e não radiopaca, a 3 cm da ponta. Este sistema permite a execução das duas modalidades de avaliação fisiológica invasiva utilizadas no estudo.

Posteriormente ao estudo fisiológico invasivo, dois analistas, cegos em relação ao resultado desta avaliação, previamente treinados e habilitados no manejo do programa realizaram o estudo do QFR em momentos distintos. Um dos analistas realizou nova análise depois de 30 dias.

Todas as mensurações de avaliação fisiológica foram devidamente registradas em mídias eletrônicas e arquivadas no Serviço de Cardiologia Invasiva do IDPC. Os traçados da FFR e da iFR de todos os casos incluídos na presente análise foram analisados em programas dedicados específicos (S5, VolcanoCorp., San Diego, CA).

As imagens angiográficas foram gravadas com 15 quadros por segundo por sistemas radiográficos monoplanares (Axiom Artis®, Siemens HealthCare, Erlangen, Alemanha; Innova®, GE, Wauwatosa, Wisconsin, EUA; Allura®, Phillips, Amsterdã, Holanda) disponíveis no laboratório de Cardiologia Intervencionista do IDPC. O meio de contraste foi injetado manualmente com uma velocidade de 4ml/s.

4.2 Cálculo da amostra

Com a expectativa de que a AUC comparando as métricas com FFR seja cerca de 0,92 (24), estima-se que uma amostra 40 lesões produzam intervalos de confiança de 95% com precisão de 0,08

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, apresentando quadro de angina estável e com indicação de cineangiocoronariografia ou pacientes com síndrome coronária aguda com indicação de avaliação de lesões residuais depois do tratamento da lesão culpada.

Os critérios adicionais de inclusão foram:

1. indicação de estudo fisiológico para avaliação de estenoses intermediárias (estimativa visual do diâmetro de estenose entre 40% a 80%) em artérias coronárias nativas;
2. visualização do vaso alvo em pelo menos duas projeções angiográficas com angulação entre elas superior a 25°;

3. possibilidade de administração de nitroglicerina intracoronária antes da aquisição angiográfica de cada vaso alvo.

4.4 Critérios de Exclusão

As seguintes condições constituíram os critérios de exclusão:

1. fibrilação atrial;
2. taquicardia com frequência cardíaca maior que 100 batimentos por minuto;
3. pressão arterial sistólica menor que 75 mmHg;
4. lesões ostiais;
5. lesões localizadas no tronco da coronária esquerda
6. lesões em enxertos de veia safena;
7. vaso-alvo nutrido por enxertos vasculares;
8. lesões em bifurcações com classificação de Medina 1,1,1;
9. lesões em série;
10. vasos epicárdicos com tortuosidade acentuada ($> 45^\circ$);
11. visualização inadequada do vaso alvo (p. ex.: projeções angiográficas que promovam encurtamento do vaso alvo, sobreposição de outros ramos, que não possuam boa opacificação pelo meio de contraste, ou não possuam visualização em duas projeções separadas por $\geq 25^\circ$).

4.5 Cálculo da Reserva de Fluxo Fracionada

A FFR foi calculada por meio de uma relação entre a pressão na porção distal da coronária (Pd) e a pressão aórtica (Pa) em estado de hiperemia máxima. Esta mensuração é altamente reprodutível e a falta de padronização na realização do exame é o principal responsável por diferenças eventualmente encontradas.(99)

Neste estudo, utilizamos a padronização descrita por Toth e cols. no Journal Of American College of Cardiology(100), que pormenorizaremos

Considerando que há manipulação intracoronária para medida da FFR, uma anticoagulação adequada é obrigatória, tendo sido utilizada heparina não fracionada na dose 100 UI/Kg por via intravenosa. Também é fundamental a vasodilatação máxima da coronária epicárdica com uso de nitrato, tendo sido foi administrada pelo menos 200 mcg de nitroglicerina por via intracoronária.

Empregamos cateteres-guia sem saída lateral em todos os casos. Isto porque a presença de saídas laterais pode alterar a medida da pressão aórtica, assim sendo seu uso deve ser evitado. Quanto aos cateteres usados para diagnóstico, além de não permitirem uma intervenção imediata quando apropriado, podem dificultar a obtenção de uma curva de onda pressórica adequada que é fundamental para realização do exame.

Após a cateterização seletiva da coronária, avaliamos cuidadosamente o formato da curva da onda da pressão aórtica, uma vez que a ventricularização da pressão denota uma limitação de fluxo e aumenta de maneira falsa o valor da FFR, subestimando o grau de isquemia miocárdica. Isto pode ser corrigido ao modificar-se a posição do cateter ou com o afastamento discreto do óstio. A presença de “damping” é outro fenômeno que pode ser reconhecido na observação da curva pressórica e normalmente está relacionado à presença de contraste no interior do cateter, portanto a infusão de um pequeno bolus de solução salina, antes da medida da FFR, elimina este problema.

Além da vasodilatação das coronárias epicárdicas com nitrato, é necessária a vasodilatação microvascular para se obter a hiperemia máxima. Diversos agentes podem produzir tal efeito, sendo a adenosina o mais comumente utilizado. A dose recomendada é de 140 mcg/kg/min.⁽¹⁰¹⁾ Como não há diferença clínica relevante em termos de acurácia entre o uso de acesso central e o uso de acesso venoso periférico, escolhemos esta última via como padrão. O uso de adenosina intracoronária ficou a critério do operador como uma segunda opção. A dose recomendada é de 100 mcg na coronária direita e 200 mcg na coronária esquerda, uma vez que doses maiores não aumentam a acurácia do exame mas aumentam a chance de efeitos colaterais, como o aparecimento de bloqueio atrioventricular.⁽¹⁰²⁾

Antes da inserção do fio guia para medir FFR, o sistema de medida da pressão arterial era preenchido com solução salina e calibrado tendo a pressão atmosférica como o zero de referência. Cuidado semelhante era adotado com sistema de medida da FFR, que era preenchido com solução salina, antes da retirada do fio do sistema que o envolve, para também calibrá-lo, tendo a pressão atmosférica como o zero de referência. Assim, os dois sistemas utilizam a mesma referência inicial, permitindo uma comparação entre eles.

O fio-guia com sensor de pressão era avançado através do cateter guia e o sensor de pressão posicionado a 1 ou 2 mm além da ponta do cateter, para equalização das duas pressões.

Para realizar a equalização das pressões, outros dois cuidados eram necessários. Primeiro, garantia de ausência de contraste no cateter-guia, portanto este cateter era ser preenchido com a mesma solução fisiológica utilizada na calibração do sistema. Segundo, a agulha introdutora era sempre retirada do conector Y, evitando assim alterações da medida da pressão.

O fio guia com sensor de pressão era então posicionado no terço distal do vaso de interesse com sensor de pressão distando pelo menos 2 a 3 cm da estenose-alvo, local onde o fluxo volta a ser laminar. A posição exata do fio-guia era documentada então pela angiografia.

Neste momento, o sistema era novamente preenchido com solução salina, retirando-se novamente a agulha introdutora, caso houvesse sido novamente utilizada, e inicia-se a infusão de adenosina com registro do traçado da FFR. O tempo de gravação variou entre 1 e 4 minutos, contendo sempre o estado basal, a fase de hiperemia máxima e a fase de recuperação.

Idealmente, uma segunda avaliação era realizada seguindo os mesmos conceitos. A diferença entre duas medidas, em geral, é mínima, porém a realização de duas aferições como critério de qualidade na realização do teste, era sempre realizada.

O valor da FFR é determinado no nadir do traçado da razão entre as pressões distal e a aórtica.

Para finalizar o procedimento, o fio-guia com sensor de pressão é tracionado até o óstio da coronária em estudo e o sensor de pressão posicionado a 1 ou 2 mm da ponta do cateter-guia. Nesta posição, as duas pressões deveriam ter o mesmo valor, portanto a razão entre elas será de 1. Neste estudo, foi considerado aceitável a razão entre 0,98 e 1,02. Valores fora deste intervalo, foram classificados como presença de drift, invalidando a medida e tornando necessária nova avaliação.

4.6 Cálculo do *Instantaneous Wave-free Ratio*

De modo semelhante à FFR, uma relação entre a pressão na porção distal da coronária (Pd) e a pressão aórtica (Pa) também é utilizada para definir o valor do iFR. Entretanto, neste último caso, não é necessário promover uma hiperemia máxima.

Para iniciar o procedimento, o invólucro que protege o fio-guia com o sensor de pressão deve ser preenchido com solução salina. Posteriormente, o fio-guia é conectado ao sistema e deve-se equalizar seu sensor com pressão atmosférica.

Como este método analisa uma fase específica do ciclo cardíaco, é fundamental que os cabos eletrocardiográficos e de pressão promovam uma leitura desses dados sem ruídos, facilmente identificáveis pela qualidade dos traçados.

Após administração da nitroglicerina intracoronária e da heparina em dose de anticoagulação plena (100UI/Kg) por via intravenosa, o fio-guia com transdutor de pressão era avançado por um cateter terapêutico com auxílio de uma agulha introdutora até o ponto em que o sensor de pressão alcançasse o óstio deste cateter. Nesta condição, retirava-se a agulha introdutora, preenchendo-se o sistema com solução salina e selecionando-se a opção de normalizar o sistema, ou seja, adequando-se a relação entre a pressão aórtica e aquela aferida no sensor de pressão igual a um. Caso isto não ocorresse, nova tentativa era realizada depois de 10 segundos.

A seguir, o fio-guia com sensor de pressão era posicionado no terço distal do vaso em estudo, com o sensor de pressão posterior à lesão-alvo com a uma distância mínima de três vezes o valor de diâmetro do vaso. Nesta condição, era feito o registro do iFR, que utilizando os traçados eletrocardiográficos e pressóricos para determinar automaticamente seu valor ao final de três ciclos. Como era possível avaliar a qualidade dos traçados dos ciclos selecionados, e caso se observasse alterações que dificultassem a análise, novo registro era realizado.

Ao final do registro, era importante realizar a tração do fio-guia com um recurso disponível para este método, em que se avaliava as medidas obtidas ao longo do vaso, observando-se os saltos pressóricos causadas pela lesões hemodinamicamente significativas e, ao chegar-se ao óstio da coronária, certificaria-se que a relação pressórica é igual a um, confirmando que sensor de pressão permaneceu adequadamente calibrado durante toda avaliação.

4.7 Análise do *Quantitative Flow Ratio*

O programa Medis Suite QAngio 3D/QFR 3.1.16.16® (Medis Medical Imaging System BV®, Leiden, Holanda) foi utilizado nas análises do QFR. Um computador

com sistema operacional Windows® foi necessário para instalação e aplicação desse programa.

A coronariografia era então realizada depois da administração de nitroglicerina intracoronária. Eram gravadas duas boas projeções com pelo menos 25 graus de diferença entre elas, para reconstruir tridimensionalmente o vaso-alvo. Optamos por utilizar uma velocidade de gravação de 15 quadros por segundo, uma vez que o mínimo recomendado é 12,5 quadros por segundo.

Idealmente, o cateter-guia era preenchido com contraste antes da injeção da coronariografia, pois já que precisa ser rápida e contínua opacificando a coronária por 3 ciclos cardíacos.

Cuidou-se para que as projeções selecionadas permitissem a visualização completa do vaso alvo, incluindo a ponta do cateter-guia e o local do vaso onde o sensor de pressão era posicionado. Ainda foi providenciado que a mesa não fosse movimentada durante a aquisição. O campo de magnificação da imagem era selecionado para atender estes critérios. Devem ser evitadas sobreposições e projeções que encurtassem o vaso em estudo. Projeções perpendiculares ao vaso-alvo eram recomendadas e baseadas numa tabela que auxiliaria na escolha.

Figura 1 Projeções recomendadas para avaliação de lesões em vasos específicos

Vaso alvo	Primeira Projeção	Segunda Projeção
DA e Ramo Diagonal	AP, Cranial 45°	OAD 35°, Cranial 20°
CX e Ramo Marginal	OAE 10°, Caudal 10°	OAD 25°, Caudal 25°
Coronária Direita	OAE 45°, Caudal 0°	AP, Caudal 0°
Ramos DP e VP	OAE 45°, Caudal 0°	OAE 30°, Caudal 30°

DA: Descendente Anterior. CX: Circunflexa. DP: Descendente Posterior. VP: Ventricular Posterior. AP: Ântero-posterior. OAE: Oblíqua Anterior Esquerda. OAD: Oblíqua Anterior Direita

Se apenas uma boa projeção fosse identificada, ao se trabalhar em tempo real, havia a possibilidade de transferir esta imagem para o programa e um recurso denominado “Guia de Aquisição” sugeriria outras projeções (Figura 2). Se houvesse, muita sobreposição, ajustes poderiam ser realizados, a critério do operador.

Figura 2 Ângulo de projeção de aquisição

Caixa Vermelha: aba de guia de aquisição (*Acquisition Guide*). Caixa verde: ponto amarelo no interior da faixa verde indicando um ângulo de aquisição adequado e complementar à primeira projeção selecionada. Caixa amarela: ponto amarelo no interior da faixa vermelha indica uma projeção inadequada para complementar a análise

Ao iniciar o programa propriamente dito, a corrida angiográfica com a melhor visibilização do vaso-alvo era selecionada. A ferramenta “*Series Selection*” (figura 3) indicava as demais corridas, que podem ser utilizadas para formar o par de imagens necessário para reconstrução tridimensional. A segunda melhor imagem era então selecionada.

Figura 3 Seleção da corrida angiográfica

Caixa vermelha: aba seleção da série (Series Selection) mostrando todas as corridas angiográficas realizadas no caso em estudo e que são complementares à primeira corrida selecionada

Um quadro de cada uma das duas corridas era escolhido para análise. Neste quadro, a lesão não poderia estar sobreposta e todo o vaso precisava estar preenchido com contraste e tanto a porção saudável quanto o local de posicionamento do sensor de pressão deveriam ser visibilizados. A fase diastólica final era a fase do ciclo cardíaco onde era feita a análise. Assim, quando o eletrocardiograma esteve disponível na imagem em estudo, o quadro escolhido encontrava-se entre a onda P e o complexo QRS.

Quando o melhor quadro de cada corrida era definido, a reconstrução tridimensional era iniciada selecionando-se a opção “*Create single vessel analysis*” (Figura 4).

Figura 4 Início da análise

Ao selecionar as duas projeções e os quadros de cada uma, inicia-se a análise para reconstrução em 3D, selecionando a opção indicada pela seta vermelha. Um ponto principal de referência é escolhido e marcado por círculos vermelho e verde nos painéis esquerdo e direito, respectivamente. Neste exemplo, a emergência de ramo septal facilmente reconhecível nas duas projeções foi selecionada como ponto de correspondência principal.

Para associar as duas imagens, um ponto principal e outros dois pontos de referências, próximos à lesão, são identificados em ambas as projeções. É fundamental que estes pontos sejam facilmente identificáveis, como lesões, bifurcações. Ao se escolher uma bifurcação, coloca-se o ponto de referência no meio do vaso e, se possível, deve ser escolhida uma bifurcação que tenha uma saída perpendicular ao vaso alvo. O ponto de referência selecionado em uma projeção era demonstrado como um círculo nesta imagem e como uma linha tracejada de mesma cor gerada automaticamente na outra projeção (figura 5). Se não houvesse uma boa correspondência do ponto de referência nas imagens, outro ponto era então selecionado.

Figura 5 Definição dos pontos auxiliares de referência

Caixa vermelha: seleção do item “*Indicate checkpoints*”. Neste exemplo, a seleção da origem do ramo diagonal, marcado por um círculo azul escuro, no painel esquerdo, criou automaticamente uma linha tracejada da mesma cor, que deve tangenciar o mesmo ponto no painel direito. A seleção da origem de outro ramo septal como ponto auxiliar de correspondência é marcado por um círculo azul claro, no painel direito, criando uma linha tracejada da mesma cor no painel esquerdo que se aproxima do mesmo ponto selecionado no painel direito. Caso as linhas tracejadas não identifiquem adequadamente os pontos auxiliares correspondentes, outros pontos devem ser escolhidos

No vaso-alvo, em uma das imagens, indicava-se como ponto inicial de análise a região mais saudável na porção proximal. De modo automático, este ponto será indicado na outra imagem. O ponto distal deveria ser o mesmo onde o sensor de pressão era posicionado.

Depois de escolher estes dois pontos, uma linha percorrendo todo o trajeto do vaso-alvo era criada. Esta linha deveria ser avaliada visualmente e, em caso de erro, podia-se corrigir manualmente. Quando estivesse corretamente posicionada, deveria ser fixada ao selecionar-se opção “*lock pathline*” (figura 6). Esta opção fazia o contorno do vaso a ser visibilizado com linhas amarelas. Sempre deu-se atenção: à indicação de estenoses não existentes, ao correto contorno da lesão-alvo, e à sobreposição e emergência de ramos. O contorno correto de todo o vaso é primordial, pois pequenas alterações interferem no cálculo do QFR. As linhas podem ser corrigidas ao arrastá-las para a posição correta. A opção de zoom da imagem permite melhor visibilização dos contornos e, se necessário, sua correção.

Figura 6 Definição do segmento em estudo do vaso-alvo

O ponto proximal é marcado por círculos vermelhos, enquanto o ponto distal é marcado por círculos azuis. O trajeto do segmento em análise é marcado por uma linha verde e suas bordas, por linhas amarelas. A seleção do item “Lock Pathlines” (caixa vermelha) fixa o segmento em estudo

Ao reconstruir o vaso-alvo, um gráfico com os diâmetros máximo e mínimos estimados ao longo do trajeto do mesmo é criado e espera-se que estes gráficos estejam próximos de uma sobreposição. Em caso contrário, a seleção de um ponto de correspondência nas duas imagens pode melhorar o alinhamento (figura 7).

Levando em conta que as regiões proximal e distal deveriam ser uma referência de vaso saudável. O programa então calculava um vaso de referência e, ao longo do seu trajeto esperava-se que a referência fosse reduzindo da porção proximal para a distal, não seguindo áreas estenóticas ou aneurismáticas, e que o tamanho fosse compatível com o gênero e o índice de massa corpórea do paciente. Se a referência calculada automaticamente atingisse estes objetivos, esta deveria ser utilizada. Caso isto não ocorresse, pode-se usar as seguintes soluções (Figura 7):

1. Seleção de áreas normais: a seleção de duas áreas normais calcula a referência do vaso por regressão linear;
2. Referência proximal fixa: um tamanho de referência proximal é selecionado entre 2 e 5 mm com intervalo de 0,25 mm. Uma área normal distal é indicada para concluir o cálculo de uma função.

Figura 7 Avaliação das referências e um novo ponto de referência

Ao reconstruir o vaso, um diagrama com os diâmetros de referência será criado no painel inferior direito. Caso se observe uma discrepância importante ao longo do trajeto do vaso, para corrigir o erro, um novo ponto de referência pode ser indicado nos dois painéis superiores ao selecionar o item "Corresponding Points" (caixa vermelha). A avaliação do diâmetro de referência é feito automaticamente, porém, se não for satisfatória, pode-se indicar áreas normais do vaso (*Normals*) ou selecionar um diâmetro de referência proximal (*Fixed prox*) entre 2,0 mm e 5,0 mm, com intervalo de 0,25 mm. A caixa amarela indica o modo de seleção dos diâmetros de referência.

Por fim, o ffQFR, era calculado ao se confirmar o uso de nitrato e selecionar o vaso em estudo: tronco de coronária esquerda/descendente anterior ou outra coronária (figura 8).

O cálculo do cQFR permitia uma análise mais acurada do QFR utilizando-se a contagem computacional de quadros.

Primeiramente, escolhia-se a corrida angiográfica onde era realizada a contagem dos quadros, podendo ser uma das duas selecionadas para toda a análise (figura 8) ou ainda uma terceira imagem. O importante era escolher uma imagem com boa opacificação da coronária pelo contraste.

Figura 8 Resultado do Fixed Flow QFR e análise do cQFR

Resultado do “Fixed Flow QFR” e análise do cQFR. Depois de confirmar que foi utilizado nitrato antes da aquisição das corridas angiográficas, indica-se qual o vaso foi estudado e automaticamente o programa oferece o valor do Fixed Flow QFR (caixa vermelha). Para melhorar a acurácia do QFR, adiciona-se a contagem de quadros em uma corrida angiográfica escolhida. Neste exemplo, o quadro 17 marca o início da análise, onde o contraste atinge o ponto inicial do segmento do vaso-alvo (caixa amarela), enquanto do quadro 21 indica o fim, onde o contraste atinge o ponto final do segmento em estudo (caixa verde)

A seguir, definia-se como quadro inicial aquele onde se observa o contraste atingido o ponto inicial da análise. O quadro final era aquele onde o contraste alcançava o ponto definido como o final da análise. Com estes dados, calculava-se:

1. QFR da lesão: avaliado para a lesão selecionada
2. QFR do vaso: calculado para todo segmento analisado
3. QFR residual: indicava o provável novo valor do QFR, se a lesão selecionada for tratada
4. QFR index: calculado ponto a ponto no trajeto do vaso. Este ponto podia ser modificado para qualquer ponto dentro de segmento em análise.

Ao finalizar a análise e salvá-la, o programa fornecia com os dados principais, incluindo imagens bi e tridimensionais, além de as variáveis, como: comprimento da lesão, diâmetro da estenose, área da estenose, diâmetro luminal mínimo e diâmetros

de referência (figura 9). O laudo gerado automaticamente ao concluir a análise constituía-se em outra forma de visibilizar os dados (figuras 10 e 11).

Figura 9 Resultado do “Contrast QFR”

O resultado do Contrast QFR é fornecido em diferentes perspectivas (caixa vermelha). Ao final da análise, também são fornecidos dados anatômicos, como a extensão da lesão e diâmetro da estenose (caixa amarela), bem como os diâmetros de referências (caixa verde)

Figura 10 Laudo final

Ao concluir a análise, uma nova aba estará disponível. Trata-se da aba “Report” (caixa vermelha), que ao ser selecionada abre o laudo do exame com todos os dados incluídos

Figura 11 Visão geral do laudo final

Visão geral do laudo final

4.8 Análise estatística

O estudo consistiu em avaliações da FFR, iFR e QFR em 41 lesões de 32 pacientes. Dois avaliadores avaliaram os resultados. Para analisar a concordância intra e entre avaliadores foram construídos gráficos de Bland Altman e calculados coeficientes de correlação de Pearson e de concordância de Lin.(103, 104) Gráficos de Bland-Altman também foram utilizados para avaliar a consistência entre os marcadores do QFR FF e C em relação à FFR, e entre a medida do diâmetro de estenose visual com a avaliadas pelo QFR.

Os resultados eram descritos por frequências absolutas e relativas quando apresentadas variáveis categóricas e por medidas de posição (média e mediana), escala (desvio padrão e intervalos interquartis) e histogramas, quando apresentadas variáveis contínuas. Comparações entre as médias foram realizadas por testes t-student e associações entre variáveis categóricas foram testadas pelo teste Qui-quadrado.

Para comparar a eficácia diagnóstica do iFR, do QFR e do diâmetro de estenose, segundo os cortes da literatura para prever $\text{FFR} \leq 0,80$, construíram-se curvas ROC e estimaram-se as estatísticas preditivas (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e área sob a curva ROC) com respectivos intervalos de confiança de 95%.

A comparação entre áreas sob curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foram realizadas pelo teste de DeLong.(105, 106)

Os testes apresentados utilizam nível de significância de 5%, sob hipótese bicaudal. Os cálculos foram realizados com o software R 3.6.0® (R Core Team, 2019), com auxílio dos pacotes pROC.(107)

As análises foram realizadas com auxílio do software R 3.5.3 ®(R Core Team, 2019). Considerou-se nível de significância de 5%.

5 Resultados

5.1 Análise da amostra

A amostra final do estudo foi composta por 32 pacientes. As características clínicas estão descritas na tabela 1. A média de idades foi de $62,3 \pm 9,2$ anos e 68,8% eram do sexo masculino. Os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes foram: a hipertensão arterial sistêmica (93,8%); a dislipidemia (90,6%); antecedente de tabagismo atual ou prévio (62,5%) e o Diabetes melito (59,4%), sendo aproximadamente um quarto destes dependente de insulina.

A maior parte dos pacientes apresentava diagnóstico de angina estável ou de isquemia silenciosa, entretanto 37,5% dos casos tiveram indicação de coronariografia por apresentarem síndrome coronária aguda nos últimos 30 dias, portanto com quadro clínico já estabilizado no momento do exame

O exame complementar mais frequentemente realizado foi a cintilografia miocárdica (31,2%). O ecocardiograma com estresse foi realizado em apenas um paciente (3,1%) e o teste ergométrico em apenas 3 pacientes (9,4%), sendo os exames menos realizados. Apenas dois indivíduos muito sintomáticos não tinham teste complementares prévios (Tabela 1).

Todos os pacientes faziam uso de ácido acetilsalicílico e o uso de dupla antiagregação plaquetária era muito comum (78,1%). A utilização das estatinas também era muito frequente (90,6%), assim como o uso de betabloqueadores (81,2%) e inibidores de enzima de conversão da angiotensina ou de bloqueadores do receptor de angiotensina (78,1%).

Tabela 1 - Características clínicas (n = 32)

Demografia	
Idade (anos)	62,3 (9,2)
Sexo masculino (n,%)	22 (68,8%)
Antecedentes Patológicos	
Hipertensão Arterial Sistêmica(n,%)	30 (93,8%)
Dislipidemia (n,%)	29 (90,6%)
Diabetes Mellitus (n,%)	19 (59,42%)
- Insulino dependente	5 (15,6%)
- Não-insulino dependente	14 (43,8%)

Status do tabagismo (n,%)	19 (59,42%)
- Tabagista atual	5 (15,6%)
- Ex-tabagista	15 (46,9%)
- Nunca fumou	12 (37,5%)
História familiar precoce de DAC (n,%)	3 (9,4%)
DAC prévia (n,%)	14 (43,8%)
Infarto do Miocárdio (n,%)	11 (34,4%)
ICP (n,%)	10 (31,2%)
Cirurgia de RM	0 (0%)
História de AVC ou AIT (n,%)	0 (0%)
Insuficiência Cardíaca (n,%)	10 (31,2%)
Insuficiência Renal Crônica (n,%)	3 (9,4%)

Dados clínicos e laboratoriais

IMC (kg/m ²)	28,1 (± 4,5)
Creatinina (mg/dL)	1,2 (± 1,3)
Fração Ejeção	58% (± 7,9) (n=21)

Apresentação clínica

Isquemia silenciosa	6 (18,8%)
Angina Estável (n,%)	14 (43,8%)
CCS I (n,%)	1 (3,1%)
CCS II (n,%)	10 (31,2%)
CCS III (n,%)	3 (9,4%)
CCS IV (n,%)	0 (0%)
SCASSST nos últimos 30 dias (n,%)	12 (37,5%)

Teste complementar alterado (n,%)

Cintilografia Miocárdica (n,%)	10 (31,2%)
Teste ergométrico (n,%)	3 (9,4%)
Angiotomografia de Coronárias (n,%)	4 (12,5%)
Ecocardiograma com estresse (n,%)	1 (3,1%)

Medicamentos em uso

AAS (n,%)	32 (100%)
Inibidor da P2Y ₁₂ (n,%)	25 (78,1%)
Estatina (n,%)	29 (90,6%)

Fibrato (n,%)	2 (6,2%)
IECA/BRA (n,%)	25 (78,1%)
Betabloqueador (n,%)	26 (81,2%)
Bloqueador do Canal de Cálcio (n,%)	9 (28,1%)
Nitrato (n,%)	7 (21,9%)
Diurético (n,%)	8 (25%)

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DAC: doença arterial coronária; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; RM: Revascularização Miocárdica; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Acidente Isquêmico Transitório; IMC: índice de massa corporal; CCS: escala de graduação de Angina Pectoris da Canadian Cardiovascular Society; SCASSST: Síndrome Coronária Aguda Sem Supradesnivelamento do Segmento ST; AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inibidor da enzima conversão de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; resultados fornecidos em termos de média $\pm$ desvio-padrão ou n (%).

Excluíram-se 3 lesões por configurarem contraindicações, sendo dois casos de bifurcação tipo Medina 1,1,1 e outro por baixa qualidade na imagem angiográfica, permaneceram 41 lesões para análise. Uma avaliação de iFR foi excluída por apresentar limitação técnica. As lesões se encontravam-se predominantemente na artéria descendente anterior, conforme descrito na tabela 3. Na avaliação quantitativa por ACQ, como média, as lesões apresentaram diâmetro de estenose de $51,91 \pm 10,26\%$, diâmetro luminal mínimo de $1,33 \pm 0,39$ mm e comprimento de lesão de $22,91 \pm 11,65$ mm. O média do valor do FFR foi de $0,79 \pm 0,12$, enquanto do iFR foi $0,88 \pm 0,12$. Histograma de distribuição das lesões nos dois exames estão representados na figura 12.

Tabela 2 – Dados angiográficos (n = 41)

Vaso	
Descendente anterior	26 (63,4%)
Circunflexa	9 (22%)
Coronária direita	6 (14,6%)
Dados angiográficos (ACQ)	
Diâmetro de referência (mm)	$2,75 \pm 0,46$
Diâmetro luminal mínimo (mm)	$1,33 \pm 0,39$
Diâmetro de estenose (%)	$51,91 \pm 10,26$
Comprimento da lesão (mm)	$22,91 \pm 11,65$
Área luminal mínima (mm ²)	$1,92 \pm 1,01$
Dados da Fisiologia	
FFR	$0,79 \pm 0,12$

FFR $\leq 0,8$ (n,%)	19 (46,3%)
FFR 0,75-0,85 (n,%)	17 (41,5%)
iFR	0,88 $\pm$ 0,12
iFR $\leq 0,89$	18 (45%) (n=40)

FFR: Fractional Flow Reserve; iFR: Instantaneous Wave-Free Ratio. Resultados fornecidos em termos de média $\pm$ desvio-padrão ou n (%).

Figura 12 Histograma de distribuição das lesões conforme valores da Fractional Flow Reserve (FFR) e do Instantaneous Wave -free Ratio (iFR)

5.2 Desempenho diagnóstico dos diferentes métodos

O FFR foi considerado o método de referência, o padrão-ouro. Ao utilizar a estimativa visual do diâmetro de estenose com limite de corte maior ou igual a 70%, para identificar lesão hemodinamicamente significativa, a sensibilidade e a especificidade foram, respectivamente, de 36,8% (95% Intervalo de Confiança - IC, 17,2; 61,4) e 90,9% (95% IC, 69,4; 98,4). A acurácia deste método foi de 66% (95% IC, 64,6; 90,6).

O diâmetro da estenose maior ou igual a 50% por ACQ é outro indicador frequentemente utilizado para definir lesões graves. Ao utilizar este dado, foi observada uma sensibilidade de 89,5% (95% IC, 65,5; 98,2) e uma especificidade de 72,7% (95% IC, 49,6; 88,4) com uma acurácia de 80,5% (95% IC, 64,6; 90,6).

O QFR apresenta um valor de corte exatamente igual ao FFR: 0,80. O estudo de uma lesão com este método é apresentado em dois modelos: o ffQFR e cQFR. O

primeiro demonstrou acurácia de 80,5% (95% IC, 64,6; 90,6), com sensibilidade de 78,9% (95% IC: 53,9; 93,0) e especificidade de 81,8% (95% IC, 59,0; 94,0). Já o segundo apresentou acurácia, sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 95,1% (95% IC, 82,2; 99,2), 100% (95% IC, 79,1; 100,0) e 90,9 (95% IC, 69,4; 98,4).

O outro método de avaliação fisiológica invasiva analisado neste estudo foi o iFR. Quando comparado com à FFR, demonstrou sensibilidade de 83,3% (95% IC, 57,7; 95,6) e especificidade de 86,4% (95% IC, 64,0; 96,4). A acurácia deste método foi de 85% (95% IC, 69,5; 93,8).

A descrição do desempenho diagnóstico entre os métodos está exposta na tabela 3 como padrão de referência FFR. $\leq 0,8$.

Tabela 3 - Desempenho diagnóstico dos métodos adotando FFR $\leq 0,8$ como referência

Preditor	n	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Acurácia	Área sob curva ROC
iFR $\leq 0,89$	40	83,3 [57,7; 95,6]	86,4 [64,0; 96,4]	83,3 [57,7; 95,6]	86,4 [64,0; 96,4]	85,0 [69,5; 93,8]	91,8 [83,4; 100,0]
Vessel QFR FF $\leq 0,80$	41	78,9 [53,9; 93,0]	81,8 [59,0; 94,0]	78,9 [53,9; 93,0]	81,8 [59,0; 94,0]	80,5 [64,6; 90,6]	91,1 [82,6; 99,7]
Vessel QFR C $\leq 0,80$	41	100,0 [79,1; 100,0]	90,9 [69,4; 98,4]	90,5 [68,2; 98,3]	100,0 [80,0; 100,0]	95,1 [82,2; 99,2]	99,9 [99,5; 100,0]
Diâmetro de estenose visual $> 70\%$	41	36,8 [17,2; 61,4]	90,9 [69,4; 98,4]	77,8 [40,2; 96,1]	62,5 [43,7; 78,3]	65,9 [49,3; 79,4]	78,3 [64,5; 92,2]
Diâmetro de estenose QFR $> 50\%$	41	89,5 [65,5; 98,2]	72,7 [49,6; 88,4]	73,9 [51,3; 88,9]	88,9 [63,9; 98,1]	80,5 [64,6; 90,6]	89,7 [80,5; 98,9]

Tabela 4 - Valores de p para comparações entre as áreas sob a curva.

	cQFR vaso	ffQFR vaso	iFR	DE por ACQ	DE por visual
QFR vaso	1				
ffQFR vaso	0,043	1			
iFR	0,056	0,863	1		
DE por ACQ	0,036	0,824	0,745	1	
DE por visual	0,004	0,127	0,108	0,15	1

FFR $\leq$ 0,8 foi utilizado como referência. AUC: area under receiver curve. cQFR: Contrast Quantitative Flow Reserve. ffQFR: Fixed flow Quantitative Flow Reserve. iFR: Instantaneous Wave-free Ratio. DE por ACQ: Diâmetro de estenose por Angiografia Coronária Quantitativa. DE por Visual: Diâmetro de estenose por estimativa visual.

5.3 Análise das lesões de acordo com classificação funcional do FFR

O estudo QFR fornece dados anatômicos quantitativos por meio da ACQ. Ao classificar as lesões de acordo com a expressão fisiológica baseando-se no FFR, observou-se que as lesões hemodinamicamente importantes possuíam diâmetro e área de estenose significativamente maiores, além de área e diâmetro lúmenais mínimos menores. O comprimento da lesão, diâmetros proximais, diâmetros distais e diâmetros de referência apresentaram diferenças não significativas entre os grupos (tabela 5).

Tabela 5 - Características das lesões classificadas pela FFR

Medidas da Angiografia Coronária Quantitativa	FFR		Total (n=41)	p
	FFR > 0,80 (n=22)	FFR $\leq$ 0,80 (n=19)		
Comprimento de lesão (mm)	23,75 $\pm$ 11,79	21,93 $\pm$ 11,72	22,91 $\pm$ 11,65	0,623
Diâmetro da estenose (%)	45,48 $\pm$ 6,58	59,36 $\pm$ 8,6	51,91 $\pm$ 10,26	<0,001
Área de estenose (%)	61,64 $\pm$ 8,17	76,48 $\pm$ 7,55	68,52 $\pm$ 10,81	<0,001
Diâmetro proximal mínimo (mm)	2,86 $\pm$ 0,52	2,62 $\pm$ 0,42	2,75 $\pm$ 0,49	0,114
Diâmetro proximal máximo (mm)	3,14 $\pm$ 0,69	2,81 $\pm$ 0,5	2,99 $\pm$ 0,63	0,088
Diâmetro lúmenal mínimo (mm)	1,56 $\pm$ 0,35	1,06 $\pm$ 0,21	1,33 $\pm$ 0,39	<0,001
Diâmetro distal mínimo (mm)	2,56 $\pm$ 0,57	2,38 $\pm$ 0,33	2,48 $\pm$ 0,48	0,233
Diâmetro distal máximo (mm)	2,7 $\pm$ 0,55	2,56 $\pm$ 0,31	2,63 $\pm$ 0,46	0,341
Diâmetro de referência (mm)	2,86 $\pm$ 0,5	2,62 $\pm$ 0,37	2,75 $\pm$ 0,46	0,096

Área luminal mínima (mm ²)	2,52 ± 1	1,23 ± 0,39	1,92 ± 1,01	<0,001
Área referência (mm ²)	6,43 ± 2,43	5,47 ± 1,61	5,98 ± 2,12	0,151

FFR: Fractional Flow Reserve. Valores de p foram calculados pelo teste t de student

5.4 Correlação e concordância entre os métodos diagnósticos

A correlação da variável diâmetro da estenose (%), avaliada pela estimativa visual e pela ACQ derivada do QFR foi baixa ($r_c=0,42$) e com uma grande amplitude na concordância (média de diferença: $5,65 \pm 24,15$) (Figura 13).

Figura 13 Concordância do diâmetro da estenose (%) entre a ACQ e a estimativa visual

Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a média de diferença $\pm$ dois desvios-padrão. ACQ: Angiografia Coronária Quantitativa

Entre o ffQFR e a FFR, houve correlação ($r_c=0,83$) e concordância (média de diferença: $0,01 \pm 0,12$) (figura 14). Estes resultados foram ainda melhores entre o cQFR e a FFR, com uma ótima correlação ($r_c=0,92$) e concordância (média de diferença: $0 \pm 0,09$) (figura 15). Considerando FFR menor que 0,80, a área sob a curva foi maior para o cQFR do que o ffQFR ($0,999 \times 0,911$, $p=0,034$) (figura 16).

Figura 14 Concordância entre ffQFR e FFR

Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a média de diferença $\pm$ um desvios-padrão.
 ffQFR: *Fixed Flow Quantitative Flow Reserve*. FFR: *Fractional Flow Reserve*

Figura 15 Concordância entre cQFR e FFR.

Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a média de diferença $\pm$ dois desvios-padrão.
 cQFR: *Contrast Quantitative Flow Reserve*. FFR: *Fractional Flow Reserve*

Figura 16 Comparação das Receiver Operating Curves para Discriminar lesões funcionalmente significantes.

FFR $\leq 0,8$ foi utilizado como referência. AUC: *area under receiver curve*. cQFR: *Contrast Quantitative Flow Reserve*. ffQFR: *Fixed flow Quantitative Flow Reserve*

Uma curva ROC com a comparação entre os todos os métodos testados está disponível na figura 17. Na comparação entre os métodos, apenas o cQFR apresentou diferença significativa com outros três métodos: o diâmetro de estenose por estimativa visual ($p=0,004$), o diâmetro de estenose por ACQ ($p=0,036$) e ffQFR ($p=0,043$).

Figura 17 Comparação das Receiver Operating Curves para Discriminar lesões funcionalmente significantes

FFR $\leq 0,8$ foi utilizado como referência. AUC: area under receiver curve. cQFR: Contrast Quantitative Flow Reserve. ffQFR: Fixed flow Quantitative Flow Reserve. iFR: Instantaneous Wave-free Ratio. DE por ACQ: Diâmetro de estenose por Angiografia Coronária Quantitativa. DE por Visual: Diâmetro de estenose por estimativa visual

A Figura 18 descreve o comportamento conjunto (dois a dois) das medidas FFR, iFR, ffQFR e cQFR, seus histogramas suavizados (na diagonal) e os coeficientes de correlação de Pearson dois a dois. A correlação entre as medidas da cQFR e da ffQFR com a FFR é alta. Dentre iFR, QFR FF e QFR C, a medida que tem melhor correlação com a medida de referência FFR é a última delas.

A avaliação do comportamento conjunto (dois a dois) das medidas FFR, iFR, diâmetro de estenose por ACQ e diâmetro de estenose pela escala visual, seus histogramas suavizados (na diagonal) e os coeficientes de correlação de Pearson dois a dois está representada na figura 19. As correlações observadas entre as medidas das variáveis fisiológicas, iFR e FFR, adotadas como referência, e as medidas do diâmetro de estenose, quer seja por ACQ, quer seja por estimativa visual, forem baixas. A correlação entre os métodos de avaliação da estenose foi igualmente baixa.

Figura 18 Dispersão e coeficiente de correlação de Pearson pareados para Fractional Flow Reserve (FFR), Instantaneous Wave-free Ratio (iFR), Fixed Flow Quantitative Flow Reserve (ffQFR) e Contrast Flow Reserve (cQFR)

A avaliação do comportamento conjunto (dois a dois) das medidas FFR, iFR, diâmetro de estenose por AQQ e diâmetro de estenose pela escala visual, seus histogramas suavizados (na diagonal) e os coeficientes de correlação de Pearson dois a dois está representada na figura 19. As correlações observadas entre as medidas das variáveis fisiológicas, iFR e FFR, adotadas como referência, e as medidas do diâmetro de estenose, quer seja por ACQ, quer seja por estimativa visual, forem baixas. A correlação entre os métodos de avaliação da estenose foi igualmente baixa.

Figura 19 Dispersão e coeficiente de correlação de Pearson pareados para *Fractional Flow Reserve* (FFR), *Instantaneous Wave-free Ratio* (iFR), Diâmetro de estenose por Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ) e Diâmetro de estenose por estimativa visual

5.5 Análise das avaliações do QFR inter e intraobservador

A análise do QFR realizada por dois avaliadores independentes, denominados de avaliadores 1 e 2. Também foi objeto deste estudo, a análise em dois tempos distintos realizadas pelo avaliador 1. A segunda análise do avaliador 1 foi denominada como avaliador 3.

Um ótimo grau de concordância foi observado tanto na avaliação intraobservador como interobservador, principalmente quanto aos valores do ffQFR e cQFR do vaso (tabela 7). O estudo da ACQ é realizado durante a análise do QFR.

Estas medidas também foram estudadas e apresentaram boa concordância nos dois cenários

Especificamente sobre o resultado da análise do cQFR, a avaliação interobservador apresentou uma ótima correlação ($r_c=0,98$) e concordância (diferença média: $-0,01 \pm 0,04$) (Figura 20). A mesma magnitude do resultado foi observada na análise intraobservador com uma ótima correlação ($r_c=0,99$) e concordância (diferença média: $0 \pm 0,03$) (Figura 21)

As análises do QFR por cada avaliador estão descritas na tabela 6.

Tabela 6 - Medidas angiográficas observadas na análise do QFR entre os diferentes avaliadores

Medidas angiográficas	Avaliador 1 (n=41)	Avaliador 2 (n=32)	Avaliador 3 (n=33)
ffQFR vaso	0,79 ± 0,1	0,79 ± 0,1	0,8 ± 0,1
cQFR vaso	0,78 ± 0,1	0,77 ± 0,12	0,78 ± 0,11
ffQFR lesão	0,83 ± 0,1	0,83 ± 0,09	0,84 ± 0,09
cQFR lesão	0,82 ± 0,1	0,82 ± 0,1	0,83 ± 0,11
ffQFR Residual	0,97 ± 0,04	0,95 ± 0,05 (n=30)	0,96 ± 0,05
cQFR Residual	0,97 ± 0,04	0,95 ± 0,05 (n=30)	0,96 ± 0,05
Comprimento de lesão (mm)	22,91 ± 11,65	21,39 ± 8,98 (n=28)*	19,63 ± 9,39
Diâmetro estenose (%)	51,91 ± 10,26	49,99 ± 8,83	51,29 ± 9,57
Área de estenose (%)	68,52 ± 10,81	69,38 ± 9,15	67,82 ± 10,31
Diâmetro Proximal mínimo (mm)	2,75 ± 0,49	2,76 ± 0,55	2,7 ± 0,44
Diâmetro Proximal máximo (mm)	2,99 ± 0,63	2,98 ± 0,54	2,91 ± 0,51
Diâmetro Luminal Mínimo (mm)	1,33 ± 0,39	1,36 ± 0,35	1,31 ± 0,34
Diâmetro Distal mínimo (mm)	2,48 ± 0,48	2,42 ± 0,57	2,48 ± 0,42
Diâmetro Distal máximo (mm)	2,63 ± 0,46	2,59 ± 0,54	2,64 ± 0,41
Diâmetro de referência (mm)	2,75 ± 0,46	2,74 ± 0,51	2,69 ± 0,43
Área luminal mínima (mm ²)	1,92 ± 1,01	1,84 ± 0,9	1,84 ± 0,81
Área referência (mm ²)	5,98 ± 2,12	6,06 ± 2,37	5,85 ± 1,94

(*) 4 avaliações acima de 60 mm foram consideradas como avaliações equivocadas e retiradas da análise

ffQFR: *Fixed Flow Quantitative Flow Reserve*; cQFR: *contrast Contrast Flow Reserve*. Resultados fornecidos em termos de média ± desvio-padrão

Figura 20 Concordância interobservador na análise do cQFR. Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a diferença média $\pm$ dois desvios-padrão.

Figura 21 Concordância intraobservador na análise do cQFR. Linhas tracejadas no gráfico de Bland-Altman delimitam a média de diferença $\pm$ dois desvios-padrão.

Tabela 7 - Viés, coeficiente de correlação de Pearson e Coeficientes de Concordância de Lin entre observadores 1 e 2 e para avaliação intraobservador

Medidas angiográficas	Avaliação entre observadores			Avaliação intraobservador		
	Viés [IP 95%]	ρ	r_c	Viés [IP 95%]	ρ	r_c
ffQDF Vaso	0 [-0,07; 0,07]	0,95	0,94	-0,01 [-0,08; 0,07]	0,94	0,93
cQFR Vaso	0 [-0,03; 0,03]	0,99	0,99	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,98	0,98
ffQFR lesão	-0,01 [-0,12; 0,09]	0,87	0,84	-0,01 [-0,1; 0,08]	0,9	0,88
cQFR lesão	-0,01 [-0,1; 0,09]	0,91	0,91	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,95	0,94
ffQFR Residual	0 [-0,07; 0,08]	0,74	0,74	0 [-0,05; 0,06]	0,86	0,85
cQFR Residual	0,01 [-0,08; 0,1]	0,60	0,59	0 [-0,06; 0,06]	0,82	0,81
Comprimento de lesão (mm)	-0,51 [-15,67; 14,66]	0,72	0,71	2,43 [-15,7; 20,56]	0,64	0,61
Diâmetro da estenose (%)	2,68 [-10,41; 15,76]	0,78	0,74	0,65 [-7,71; 9]	0,91	0,91
Área de estenose (%)	-0,01 [-15,27; 15,26]	0,71	0,70	0,75 [-10,05; 11,54]	0,86	0,86
Diâmetro Proximal mínimo (mm)	-0,05 [-0,65; 0,54]	0,84	0,83	0,03 [-0,39; 0,45]	0,9	0,89
Diâmetro Proximal máximo (mm)	-0,02 [-0,83; 0,78]	0,78	0,77	0,06 [-0,7; 0,83]	0,79	0,77
Diâmetro Luminal Mínimo (mm)	-0,06 [-0,43; 0,3]	0,88	0,86	0,01 [-0,27; 0,28]	0,93	0,93
Diâmetro Distal mínimo (mm)	-0,01 [-0,55; 0,53]	0,88	0,86	-0,03 [-0,34; 0,28]	0,93	0,93
Diâmetro Distal máximo (mm)	-0,01 [-0,5; 0,48]	0,90	0,87	-0,04 [-0,4; 0,32]	0,9	0,90
Diâmetro de referência (mm)	-0,02 [-0,51; 0,46]	0,88	0,87	0,03 [-0,29; 0,36]	0,93	0,93
Área Luminal Mínima (mm ²)	0 [-1,08; 1,08]	0,84	0,84	0,04 [-0,56; 0,63]	0,96	0,94
Área referência (mm ²)	-0,25 [-2,71; 2,2]	0,86	0,84	-0,02 [-0,93; 0,88]	0,97	0,97

ρ : Coeficiente de Correlação de Pearson

r_c : Coeficiente de Concordância de Lin

IP: Intervalo preditivo de 95%

fQFR: *Fixed Flow Quantitative Flow Reserve*; cQFR: contrast *Contrast Flow Reserve*.

6 Discussão

Esse estudo, realizado em 32 pacientes submetidos à angiografia coronária invasiva, utilizou um novo método de estudo da reserva de fluxo coronária por meio de angiografia quantitativa tridimensional e de recursos computacionais, a Quantitative Flow Reserve, para avaliar o significado hemodinâmico de 41 lesões intermediárias. O desempenho da acurácia diagnóstica foi ótimo, quando comparado com a FFR, que é considerada a referência no estudo da fisiologia coronária. Além disso, a alta concordância intra e entre observadores confirmou a reprodutibilidade do método. Estes resultados foram particularmente muitos para o cQFR.

Apesar de ter sido utilizada em importantes estudos cardiológicos(108-110), a acurácia do limite de estenose de 70% por estimativa visual foi de apenas 66%. Quando avaliamos o limite de estenose de ACQ por 50%, a acurácia aumentou para 81%, um valor superior ao comumente encontrado na literatura.(88, 98) É possível que a amostra pequena e constituída por indivíduos com alta prevalência de múltiplos fatores de risco tenha contribuído para isto. Além disto, metanálise recente (98), demonstrou que o número de lesões dentro da “zona cinzenta” do FFR é de 36%, enquanto, neste estudo, 41,6% das lesões encontraram-se nesta faixa, aumentando a chance de elevar acurácia da ACQ. É importante ressaltar que a correlação entre a medida do diâmetro da estenose, frequentemente utilizada na tomada de decisão, apresentou baixa correlação. Três fatores podem explicar este resultado. Primeiro, medidas anatômicas podem variar, num intervalo curto de tempo, de acordo a posição da câmera, alteração do tônus vascular e mudança na qualidade da opacificação do contraste. Segundo, as medidas anatômicas e funcionais apresentam algum grau de imperfeição em medidas de reprodutibilidade. Terceiro, a variação biológica sempre determinará resultados diferentes, uma vez que uma mesma estenose em 2 pacientes diferentes produzirá respostas distintas no comportamento hemodinâmico por causa de variáveis como fluxo em repouso, pressão arterial, frequência cardíaca, quantidade de miocárdico nutrido por este vaso, capacidade de atingir o fluxo máximo e a interação entre as estenoses e os ramos coronários.(111)

Ainda que observado um valor maior que o esperado na ACQ, a introdução do cQFR aumentou significativamente a acurácia para 95,1%. Por sua vez, o ffQFR

apresentou uma acurácia de 80%, semelhante à observada no estudo piloto(82). De modo similar ao que ocorreu em estudo mais recente (95), a melhora da acurácia certamente está relacionada ao consenso sobre a posição onde se compara a FFR e a QFR e ao uso do guia de aquisição, durante a cinecoronariografia, permitindo a escolha de duas corridas angiográficas, com mínimo encurtamento e sobreposição, que resulta em uma reconstrução tridimensional mais precisa. As oportunidades de realizar treinamento específico previamente ao início das análises da QFR e de fazer as análises em laboratório, posteriormente ao exame, assim como o aperfeiçoamento ao longo do tempo também contribuem para alcançar uma melhora em relação aos trabalhos iniciais(24, 97).

A acurácia da iFR foi de 85%, situando-se entre os valores da cQFR e da ffQFR, porém a diferença não foi significativa quando comparada com eles. Os estudos de validação demonstraram uma acurácia entre 80% e 90%. Com o intuito de aumentar esta acurácia, a possibilidade de uma abordagem híbrida iFR-FFR já foi validada (112) e utilizada em estudo clínico. (80) Se aplicada esta abordagem no presente estudo, apenas um dos seis casos em que houve discordância na classificação entre os métodos continuariam com este *status*. O impacto clínico desta estratégia é questionável, pois lesões com resultados discordantes entre os dois métodos não conferem elevado risco de eventos cardiovasculares maiores, em um intervalo de dois anos, quando comparado com lesões onde os dois exames foram normais. (113) Além disto, dois grandes estudos randomizados demonstraram uma semelhança no resultado clínico quando a terapia de revascularização é guiada por qualquer dos métodos. (21, 72) Neste cenário, cabe ressaltar com o segmento ainda é relativamente curto. Por vezes, o benefício de estratégia de diagnóstico e tratamento só se estabelece com o tempo, a exemplo do benefício da cirurgia de revascularização na insuficiência cardíaca.(114)

. Ainda não há estudo clínico comparando a estratégia de guiar a ICP com QFR versus outro método invasivo. O estudo FAVOR III tem este objetivo, mas sua primeira análise tem previsão para ser publicada em 2021. Neste cenário, dois estudos sugeriram a possibilidade de uma abordagem híbrida QFR-FFR com valores de cortes muito semelhantes e sua adoção pode evitar o FFR entre 21% e 64% dos casos, variando conforme a especificidade e a sensibilidade desejadas.(96, 97) Se aplicada nesta população que estudamos, apresentaria uma acurácia de 100% e não seria necessário o uso do FFR em 58,5% dos vasos. Ainda que se decidisse por esta

abordagem, os casos de discordância binária (trata ou não tratar) entre a cQFR e a FFR estiveram próximos ao valor de corte, onde o benefício da intervenção percutânea é menos expressivo.(36)

As avaliações intraobservador e interobservador demonstraram uma ótima concordância na avaliação funcional, principalmente quanto à cQFR do vaso, que é o método com maior acurácia e o definidor na tomada de decisão quando se utiliza este método. A concordância sobre análise de dados anatômicos fornecidos foi um pouco inferior, mas ainda adequada. Particularmente, o diâmetro de estenose na análise interobservador foi a variável com menor concordância, indicando que fazer o contorno adequado das lesões, especialmente das mais graves, pode ser desafiador como anteriormente observado. (96)

Nesse estudo, a *Quantitative Flow Reserve* apresentou boa reprodutibilidade e excelentes acurácia e concordância com a FFR, mesmo em uma população de pacientes mais graves que de outros estudos.(96-98) O fato de ser potencialmente mais rápida que a FFR (96), não invasivo, não necessitar de heparinização plena e não precisar de hiperemia farmacológica são vantagens importantes deste. Além disto, é potencialmente mais barata e pode ser realizada à distância, aumentando a chance de acesso de pacientes e profissionais ao benefício que a fisiologia pode oferecer na decisão de tratamento.

A pequena amostra é a principal limitação do estudo. Porém, trata-se de um estudo piloto, que ratificou a possibilidade de benefícios que a QFR pode ter na prática clínica. Outra limitação está nos critérios de exclusão, que são, basicamente os fatores que limitam a análise do QFR, porém estes critérios são de ocorrência relativamente frequente, a exemplo das lesões em bifurcação. Para este caso, programa específico está em desenvolvimento. O fato da análise da QFR ter se realizado em laboratório *off line* e não durante angiografia permite um tempo que pode não existir no cotidiano, mas é certamente uma boa forma de aprendizado para o operador que, num segundo momento, poderá aplicar a análise em tempo real com maior segurança e acurácia.

Além dos métodos avaliados neste estudo, outros estão em desenvolvimento.

Recentemente, em 20 pacientes, a utilização de uma modalidade de avaliação computacional da dinâmica dos fluidos na angiografia rotacional permitiu um diagnóstico rápido (189 segundos) e preciso (100% para lesões com FFR menor que 0,80).(115)

A angiotomografia de coronárias também se beneficiou do uso da avaliação computacional da dinâmica dos fluidos. Atualmente, o estudo da reserva de fluxo fracionada pela angiotomografia (FFR_{ct}) da Heart Flow® (Heartflow Inc., Redwood City, California) domina esta área, por estar baseada em evidência e aprovada pelo *Food and Drug Administration*, nos Estados Unidos, e pelo *Nice*, na Inglaterra. Outros protocolos estão em desenvolvimento e alguns foram recentemente publicados(116-118). O tempo para produzir os dados tem caído rapidamente, com alguns resultados disponíveis em questão de horas, até para resultados de exames realizados à distância.

No subestudo PACIFIC(119), para discriminar lesões indutoras de isquemia, o FFR_{ct} foi a modalidade com melhor acurácia quando comparada com angiotomografia de coronárias, cintilografia miocárdica e a tomografia com emissão de pósitrons. Um subestudo do registro ADVANCE (*Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFR_{ct} in Coronary Care*), com mais de 5.000 avaliações, demonstrou mudanças significativas no tratamento, com maior refinamento na escolha entre terapia de revascularização e terapia medicamentosa(120). Um estudo clínico randomizado, denominado FORECAST, está atualmente em curso, no Reino Unido, e comparará o uso do FFR_{ct} com a tradicional estratégia invasiva naqueles pacientes com DAC e indicação de cinecoronariografia.

7. Conclusões

Ao analisar os resultados do estudo da reserva de fluxo por meio da angiografia quantitativa tridimensional e recursos computacionais no diagnóstico e tratamento da doença coronária:

1. Houve forte correlação entre a *Quantitative Flow Reserve*, em suas duas modalidades, e a *Fractional Flow Reserve*;
2. O desempenho diagnóstico da *Contrast Quantitative Flow Reserve* foi alto, apresentando acurácia diagnóstica de 95% no caso do *Contrast Flow Reserve* e de 80,5% no caso do *Fixed Flow Reserve*. Quando comparado com a *Instantaneous Wave-free Ratio*, não houve diferença significativa entre os métodos.
3. A prevalência de Doença Arterial Coronária hemodinamicamente significativa em lesões intermediárias foi de 46,3%
4. O desempenho da acurácia do diâmetro de estenose pela estimativa visual foi baixo (65,9%), sendo melhor quando esta variável é avaliada pela ACQ. Nestes casos, a realização do estudo fisiológico aumenta significativamente a acurácia diagnóstica.
5. A reprodutibilidade da *Quantitative Flow Reserve* foi ótima tanto interobservador quanto intraobservador para avaliação fisiológica. Os dados derivados da ACQ do QFR apresentaram reprodutibilidade discretamente mais baixa, mais ainda ótimos.

Referências

1. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2929.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89-92.
5. Collaborators GBDB. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164.
7. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1929-49.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018.
9. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
10. Bhatt DL. Cardiovascular intervention : a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. xxv, 622 pages p.
11. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*. 2013;127(17):1793-800.
12. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
13. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary

- disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1007-19.
14. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
 15. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
 16. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48-55.
 17. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44-122.
 18. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
 19. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):476-90.
 20. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
 21. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-34.
 22. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Maehara A, Shlofmitz RA, Ben-Yehuda O, Mintz GS, et al. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018: Current Status and Future Directions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2473-87.
 23. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
 24. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):2024-35.
 25. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(12):1321-41.
 26. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*. 1992;85(5):1899-911.

27. Fearon WF, Farouque HM, Balsam LB, Caffarelli AD, Cooke DT, Robbins RC, et al. Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve. *Circulation*. 2003;108(18):2198-200.
28. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*. 2002;105(21):2482-6.
29. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation*. 2001;104(17):2003-6.
30. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichek N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):940-7.
31. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94(8):1842-9.
32. Fearon WF. Invasive coronary physiology for assessing intermediate lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):e001942.
33. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354-67.
34. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013-22.
35. Fearon WF. Percutaneous coronary intervention should be guided by fractional flow reserve measurement. *Circulation*. 2014;129(18):1860-70.
36. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641-54.
37. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-8.
38. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928-34.
39. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
40. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182-8.
41. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):177-84.

42. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853-60.
43. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-50.
44. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-21.
45. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1211-8.
46. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
47. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17.
48. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9.
49. Fearon WF, Shilane D, Pijls NH, Boothroyd DB, Tonino PA, Barbato E, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation*. 2013;128(12):1335-40.
50. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-7.
51. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography Versus Hemodynamics to Predict the Natural History of Coronary Stenoses: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation 2 Substudy. *Circulation*. 2018;137(14):1475-85.
52. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
53. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
54. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuhler M, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019;40(2):180-6.
55. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
56. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with

- angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120(15):1505-12.
57. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):633-7.
 58. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-6.
 59. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(2):157-62.
 60. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
 61. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR, Jr., Chamie D, Staico R, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1 Suppl 1):1-81.
 62. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-41.
 63. Gotberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1379-402.
 64. Pothineni NV, Shah NN, Rochlani Y, Nairouz R, Raina S, Leeser MA, et al. U.S. Trends in Inpatient Utilization of Fractional Flow Reserve and Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):732-3.
 65. Dattilo PB, Prasad A, Honeycutt E, Wang TY, Messenger JC. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2337-9.
 66. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):751-9.
 67. Kleiman NS. Bringing it all together: integration of physiology with anatomy during cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1219-21.
 68. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-402.
 69. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):222-5.
 70. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of

- Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1409-20.
71. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Sen S, Petraco R, van Lavieren MA, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention*. 2015;11(8):914-25.
 72. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23.
 73. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asrress KN, Echavarria-Pinto M, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention*. 2013;9(1):91-101.
 74. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1253-61.
 75. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. A Prospective Natural History Study of Coronary Atherosclerosis Using Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2247-55.
 76. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;92(1):39-46.
 77. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(2):384-9.
 78. Mallet ML. Proarrhythmic effects of adenosine: a review of the literature. *Emerg Med J*. 2004;21(4):408-10.
 79. Dilsizian V, Gewirtz H, Paivanas N, Kitsiou AN, Hage FG, Crone NE, et al. Serious and potentially life threatening complications of cardiac stress testing: Physiological mechanisms and management strategies. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(6):1198-213; quiz 5-7.
 80. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3124-34.
 81. Van Belle E, Gil R, Klauss V, Balghith M, Meuwissen M, Clerc J, et al. Impact of Routine Invasive Physiology at Time of Angiography in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease on Reclassification of Revascularization Strategy: Results From the DEFINE REAL Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(4):354-65.
 82. Tu S, Barbato E, Koszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):768-77.
 83. Tu S, Koning G, Jukema W, Reiber JH. Assessment of obstruction length and optimal viewing angle from biplane X-ray angiograms. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(1):5-17.
 84. Tu S, Huang Z, Koning G, Cui K, Reiber JH. A novel three-dimensional quantitative coronary angiography system: In-vivo comparison with intravascular ultrasound for assessing arterial segment length. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(2):291-8.

85. Hebsgaard L, Nielsen TM, Tu S, Krusell LR, Maeng M, Veien KT, et al. Co-registration of optical coherence tomography and X-ray angiography in percutaneous coronary intervention. the Does Optical Coherence Tomography Optimize Revascularization (DOCTOR) fusion study. *Int J Cardiol.* 2015;182:272-8.
86. Tu S, Xu L, Ligthart J, Xu B, Witberg K, Sun Z, et al. In vivo comparison of arterial lumen dimensions assessed by co-registered three-dimensional (3D) quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(6):1315-27.
87. Tu S, Echavarria-Pinto M, von Birgelen C, Holm NR, Pyxaras SA, Kumsars I, et al. Fractional flow reserve and coronary bifurcation anatomy: a novel quantitative model to assess and report the stenosis severity of bifurcation lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):564-74.
88. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014;35(40):2831-8.
89. Pyxaras SA, Tu S, Barbato E, Barbati G, Di Serafino L, De Vroey F, et al. Quantitative angiography and optical coherence tomography for the functional assessment of nonobstructive coronary stenoses: comparison with fractional flow reserve. *Am Heart J.* 2013;166(6):1010-8 e1.
90. Morris PD, Ryan D, Morton AC, Lycett R, Lawford PV, Hose DR, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):149-57.
91. Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, Lakkas LS, Nakatani S, Bourantas CV, et al. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire - fractional flow reserve. *EuroIntervention.* 2014;10(5):574-83.
92. De Bruyne B, Paulus WJ, Pijls NH. Rationale and application of coronary transstenotic pressure gradient measurements. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1994;33(3):250-61.
93. Ofili EO, Kern MJ, St Vrain JA, Donohue TJ, Bach R, al-Joundi B, et al. Differential characterization of blood flow, velocity, and vascular resistance between proximal and distal normal epicardial human coronary arteries: analysis by intracoronary Doppler spectral flow velocity. *Am Heart J.* 1995;130(1):37-46.
94. Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, Adedj J, Witt N, Hennigan B, et al. Continuum of Vasodilator Stress From Rest to Contrast Medium to Adenosine Hyperemia for Fractional Flow Reserve Assessment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(8):757-67.
95. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3077-87.
96. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, et al. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).
97. Westra J, Tu S, Winther S, Nissen L, Vestergaard MB, Andersen BK, et al. Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio During Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(3):e007107.

98. Westra J, Tu S, Campo G, Qiao S, Matsuo H, Qu X, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: An individual patient-data meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019.
99. Johnson NP, Johnson DT, Kirkeeide RL, Berry C, De Bruyne B, Fearon WF, et al. Repeatability of Fractional Flow Reserve Despite Variations in Systemic and Coronary Hemodynamics. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1018-27.
100. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):742-53.
101. van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, van Gelder B, Bech JW, Pijls NH. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;39(2):120-5.
102. Adgej J, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Flore V, et al. Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):1422-30.
103. Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat.* 2007;17(4):571-82.
104. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 1989;45(1):255-68.
105. Zhou X-h, McClish DK, Obuchowski NA. Statistical methods in diagnostic medicine. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2011. xxx, 545 p. p.
106. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.
107. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011;12:77.
108. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84.
109. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation.* 1983;68(5):951-60.
110. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
111. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Coronary anatomy to predict physiology: fundamental limits. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):817-32.
112. Escaned J, Echavarria-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):824-33.
113. Lee JM, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, et al. Clinical Outcomes According to Fractional Flow Reserve or Instantaneous Wave-Free Ratio in Deferred Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2502-10.

114. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
115. Morris PD, Silva Soto DA, Feher JFA, Rafiroiu D, Lungu A, Varma S, et al. Fast Virtual Fractional Flow Reserve Based Upon Steady-State Computational Fluid Dynamics Analysis: Results From the VIRTU-Fast Study. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(4):434-46.
116. Zhang JM, Zhong L, Luo T, Lomarda AM, Huo Y, Yap J, et al. Simplified Models of Non-Invasive Fractional Flow Reserve Based on CT Images. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153070.
117. Chung JH, Lee KE, Nam CW, Doh JH, Kim HI, Kwon SS, et al. Diagnostic Performance of a Novel Method for Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive Computed Tomography Angiography (NOVEL-FLOW Study). *Am J Cardiol*. 2017;120(3):362-8.
118. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, Wong DTL, Fujisawa Y, Sakaguchi T, et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):663-73.
119. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):161-73.
120. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Norgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(41):3701-11.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANÁLISE DO ESTUDO DA RESERVA DE FLUXO CORONARIANO ATRAVÉS DA ANGIOGRAFIA E RECURSOS COMPUTACIONAIS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CORONARIANA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que envolverá 40 pacientes.

É fundamental que entenda os princípios gerais válidos para todos os participantes:

1. A participação na pesquisa é voluntária
2. A participação no estudo fornecerá informações importantes para a ciência que podem ajudar outras pessoas pois demonstrará a possibilidade de benefício do método.
3. A saída do estudo poderá ser feita em qualquer tempo sem nenhuma penalidade ou perda de benefício que o paciente tenha direito.

HISTÓRICO

O médico responsável por sua saúde fez diagnóstico ou suspeita de uma redução da luz do vaso do coração, chamadas de coronárias. Este estreitamento pode determinar uma redução do fluxo de sangue para a musculatura do coração. Há diversas maneiras para se certificar da existência desta redução luminal bem como o significado para sua saúde, definindo a melhor maneira de tratamento.

O cateterismo é o melhor procedimento que permite visualizar a circulação do coração para detectar destas lesões nas artérias do coração. Diante de obstruções importantes pode se realizar a angioplastia, um procedimento que consiste no uso de um balão expansível com a colocação ou não de uma prótese metálica, chamada stent, que ao ser posicionado dentro da coronária restabelece o fluxo sanguíneo. A angioplastia é um procedimento bastante seguro, porém, ainda que infrequentes complicações podem ocorrer. São exemplos de complicações: alergia ao contraste (substância utilizada para visualização das artérias coronárias), fechamento do vaso com infarto, redução de batimentos cardíacos, sangramento, dor no peito produzida por uma redução temporária do vaso como uma resposta a passagem de balões e cateteres utilizados durante angioplastia, e muito raramente derrame cerebral e morte cardíaca. Além disto, a presença de hastes metálicas nas artérias favorece a formação de trombos, sendo fundamental o uso de antiagregantes plaquetários para reduzir estepossível complicação.

Alguns estudos mostraram que a avaliação da pressão arterial nas coronárias, antes e depois da lesão, podem auxiliar para identificar quais lesões precisam ser tratadas, evitando a realização de procedimentos desnecessários. Normalmente, esta avaliação é realizada com através de um fio-guia com um medidor de pressão que ao ultrapassar a lesão pode nos fornecer dados para avaliar a necessidade do tratamento. Atualmente, novos métodos têm se desenvolvido permitindo esta avaliação através da análise das imagens obtidas através do cateterismo e com uso de programas de

computador sem a necessidade do uso do fio-guia, tornando o procedimento menos invasivo e mais seguro.

COMO É O ESTUDO?

O estudo tem como objetivo comparar os resultados de dois métodos de avaliação de pressão nos vasos do coração. Os pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidos ao cateterismo e ao se identificar um estreitamento intermediário no(s) vaso(s) do coração, que necessite de melhor avaliação, faremos um estudo da pressão arterial através dos dois métodos citados para certificar que ambos apresentam o mesmo resultado. Os pacientes onde não for necessária a necessidade de angioplastia, receberão cuidados conforme rotina do setor de hemodinâmica. Já aqueles pacientes que o estudo indicar a necessidade de implante de stent, será realizada a angioplastia com nova avaliação das pressões ao final do procedimento. Neste caso, o paciente ficará internado por 1 ou 2 dias na enfermaria sendo acompanhado pela equipe médica até a alta hospitalar, momento em que receberá as orientações para seguimento do tratamento a nível ambulatorial.

INFORMAÇÕES SOBRE A PARTICIPAÇÃO

A sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para o(a) senhor(a).

Os procedimentos do estudo são seguros e têm sido observados raras complicações relevantes relacionadas ao seu procedimento de cateterismo/angioplastia previamente agendados (independente da sua participação do estudo), sendo o mais importante a ocorrência de sangramentos que podem necessitar de intervenções para a resolução. Isto pode ocorrer pois para realizar o procedimento é necessário tornar o sangue mais fino através de medicações, evitando a formação de trombos pelos materiais utilizados.

É possível que os participantes sejam beneficiados por uma avaliação mais precisa da necessidade de implante de stent. Assim, procedimentos desnecessários serão evitados e, portanto, o paciente não se submeterá aos riscos de uma angioplastia.

Todos os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo e só conhecidos pelos diretamente envolvidos na pesquisa (médico e assistentes). Para os demais da equipe do estudo, seus dados serão fornecidos apenas com as iniciais de seu nome.

COMO PARTICIPAR?

A participação neste estudo é inteiramente voluntária e você terá o tempo que julgar necessário para aceitar ou não participar, inclusive, discutir com amigos e familiares. A equipe do estudo estará totalmente disponível para esclarecer quaisquer dúvidas antes e durante o curso da pesquisa.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, continuará tendo toda liberdade de interromper sua participação a qualquer momento. Caso recuse participar do estudo ou retire seu consentimento, seu tratamento não será prejudicado e não sofrerá nenhuma penalidade.

A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá obter quaisquer esclarecimentos através dos seguintes contatos:

- Dr Mateus Veloso e Silva – Investigador: Fone **61-996019996**
- Comitê de Ética em Pesquisa: Fone: **11 -50856040**

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo e aceito participar voluntariamente desse estudo.

Nome do Paciente: _____
(ou representante legal)

Assinatura do Paciente: _____ **Data:** _____
(ou representante legal)

Investigador: _____

Assinatura: _____ **Data:** _____