

**CRISTIANO GUEDES BEZERRA**

**Processamento de imagens médicas e parâmetros  
hemodinâmicos: validação clínica de modelos  
cardiovasculares assistidos por computação científica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo, para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

Coorientador: Prof. Dr. Pablo Javier Blanco

**São Paulo**

**2018**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bezerra, Cristiano Guedes

Processamento de imagens médicas e parâmetros hemodinâmicos : validação clínica de modelos cardiovasculares assistidos por computação científica / Cristiano Guedes Bezerra. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Coorientador: Pablo Javier Blanco.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Doença da artéria coronariana 3.Ultrassonografia intravascular 4.Vasos coronários/diagnóstico por imagem 5.Reserva fracionada de fluxo miocárdico 6.Imagem tridimensional 7.Processamento de imagem assistida por computador

USP/FM/DBD-005/18

**Dedicatória**

---

À minha esposa Mariana,

Muito amor e companheirismo. Meu caminho e força para seguir em frente.

Aos meus pais Arnaldo Bezerra Filho e Adelaide Guedes,

Fontes perenes de exemplo, estímulo e inspiração. Amor caloroso e abundante.

Aos meus irmãos Cíntia Guedes e Arnaldo Bezerra Neto,

Eternos amigos, extensão de mim.

## **Agradecimientos**

---

À minha esposa **Mariana**, pelo amor, apoio incondicional, por me empurrar para uma vida cheia de realizações. Ao longo dessa tese, você participou desde as primeiras ideias, apoiando nas dificuldades e celebrando as vitórias alcançadas.

Ao meu pai **Arnaldo**, pelas primeiras e mais importantes orientações, pela vibração genuína, pelo abraço forte, pela vasta influência em mim.

À minha mãe **Adelaide** que dentre tantas características positivas, me ensinou a ter fé, a acreditar e me cobriu com seu manto de amor infindável.

Aos meus irmãos, **Cíntia** e **Arnaldo Neto**, grandes amigos, admiráveis em caráter e personalidade. Cíntia, a primeira doutora da família.

Ao meu orientador e amigo, **Prof. Dr. Pedro Lemos**, pelos marcantes, inspiradores e incontáveis ensinamentos no âmbito profissional, acadêmico e pessoal. Pela confiança depositada para desenvolvimento dessa tese, nos permitindo avançar a fronteira do conhecimento. Pelo estímulo constante.

Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Pablo Blanco**, e aos engenheiros **Carlos Bulant** e **Gonzalo Maso Talou**, sempre disponíveis, catalisaram este trabalho interdisciplinar, dividindo seus conhecimentos em engenharia computacional.

Ao amigo **Dr. Breno Falcão**, exemplo de médico e ser humano. Seu brilhantismo e generosidade foram para mim grande fonte de inspiração.

Ao **Dr. Fábio Pinton**, pela nobre amizade e parceria durante nosso crescimento profissional no InCor e no Sírio Libanês, além do apoio inclusive no desenvolvimento dessa tese.

Aos mestres, colegas de trabalho e amigos **Dr. José Mariani**, **Dr. Antônio Esteves** e **Dr. Luiz Kajita** pela convivência, ensinamentos únicos e pela amizade

construída no Sírío Libanês e no InCor. Obrigado por participarem diretamente na aquisição dos exames incluídos nessa pesquisa, juntamente com os já citados Pedro Lemos, Fábio Pinton e Breno Falcão.

Ao **Prof. Dr. Expedito Ribeiro**, exemplo de experiência e liderança, pelas oportunidades em vários momentos de minha vida profissional. Pelo prazeroso reencontro.

Aos colegas de trabalho e amigos do Hospital São Camilo de São Paulo, **Prof. Dr. Fábio Sandoli, Dr. Rafael Cavalcante, Dr. Ricardo Cavalcante, Dr. Ryan Falcão e Dr. Pedro Melo**, onde o trabalho diário me fez amadurecer e crescer como pessoa e como hemodinamicista. Em especial, ao **Prof. Dr. Fábio Sandoli e Dr. Rafael Cavalcante**, por abrirem as portas para um caminho repleto de ensinamentos valiosos.

Ao amigo e companheiro de pós-graduação **Eduardo Adam** pelo intenso intercâmbio de ideias, cooperação e parceria científica.

Aos membros da minha banca de qualificação **Dr. Carlos Eduardo Rochitte, Dr. Luis F. Gowdak e Dr. Breno Falcão** pelas críticas e sugestões, importantes para esse trabalho.

Aos mestres do InCor pelos ensinamentos nos passos iniciais, fundamentais para minha formação como cardiologista intervencionista.

A todos profissionais de enfermagem, técnicos de radiologia, e secretárias do Serviço de Hemodinâmica do Hospital Sírío Libanês e do InCor, pela boa convivência e colaboração com o armazenamento de dados incluídos nessa pesquisa.

**Normatização**

---



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

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

---

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Rastreamento da doença coronária crônica e limitação da angiografia coronária para detecção de isquemia miocárdica .....	3
1.2 Reserva de fluxo fracionada.....	6
1.3 Ultrassom intracoronário.....	7
1.4 Reserva de fluxo fracionada computacional .....	7
2 OBJETIVOS.....	10
3 MÉTODOS .....	12
3.1 Desenho do estudo e considerações éticas.....	13
3.2 População .....	15
3.2.1 Critérios de inclusão.....	15
3.2.2 Critérios de exclusão .....	15
3.3 Aquisição e processamento das imagens médicas.....	16
3.3.1 Desenvolvimento de modelos tridimensionais a partir do ultrassom intracoronário e angiografia convencional.....	16
3.3.1.1 Descrição do modelo de ultrassom intracoronário tridimensional .....	16
3.3.1.2 Comparação geométrica entre modelos de ultrassom intracoronário e angiotomografia de coronárias.....	18
3.4 Desenvolvimento da reserva de fluxo fracionada computacional derivada do ultrassom intracoronário tridimensional (IVUS <sub>FR</sub> ).....	24
3.4.1 Modelagem do fluxo sanguíneo .....	24
3.4.2 Condições de contorno.....	25
3.4.3 Computação da IVUS <sub>FR</sub> e pareamento .....	27
3.5 Análise da reserva de fluxo fracionada por guia de pressão.....	29
3.6 Análise da angiografia coronária .....	29
3.7 Análise do ultrassom intracoronário .....	30
3.8 Análise estatística .....	30
4 RESULTADOS .....	33
4.1 Caracterização da população .....	34

4.2	Correlação e concordância.....	37
4.3	Desempenho diagnóstico do IVUS <sub>FR</sub> .....	39
4.4	Custo computacional.....	43
5	DISCUSSÃO .....	45
5.1	Exemplos de casos incluídos no estudo .....	50
5.1.1	Caso sem limitação de fluxo coronário .....	51
5.1.2	Caso com limitação de fluxo coronário .....	53
6	CONCLUSÕES .....	57
7	REFERÊNCIAS.....	59
8	APÊNDICES .....	70

**Listas**

---

## SIGLAS E ABREVIATURAS

%	porcentagem
< ou >	menor que ou maior que
=	igual
±	mais ou menos
3D	Tridimensional
A	idade
AAE	efeito da administração de adenosina
ALM	Área luminal mínima ao IVUS
AX	Angiografia coronária
CCTA	Angiotomografia computadorizada de coronárias
CD	Artéria coronária direita
CFD	Dinâmica dos fluidos computacional
CFR	Reserva de fluxo coronário
cm	centímetro
CO	débito cardíaco
CX	Artéria circunflexa
DA	Artéria descendente anterior
DAC	Doença arterial coronária
DGLIS	Artéria diagonalis
DS	Grau de estenose angiográfica
ECG	Eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FFR	Reserva de fluxo fracionada
FFR <sub>PW</sub>	FFR convencional por guia de pressão
h	hora
<i>i</i>	saída do modelo
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção coronária percutânea
IVUS	Ultrassom intracoronário
IVUS <sub>FR</sub>	FFR computacional derivada do ultrassom intracoronário 3D

kg	quilograma
l	litro
m	metro
MEE	Área da membrana elástica externa ao IVUS
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
PA	pressão arterial não-invasiva
PF	porcentagem de fluxo
<i>PP</i>	pressão de pulso
$Q_T$	modelo de entrada
RCBF	Fluxo sanguíneo coronário total em repouso
$r_i$	raio de saída
$R_i$	resistências ao fluxo sanguíneo em cada saída
seg	segundo
SV	volume sistólico
W	peso
$\mu$	viscosidade do sangue
$P$	densidade sanguínea
$P_{in}$	pressão aórtica no modelo
$P_{ref}$	pressão venosa

## TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Critério de distribuição de fluxo coronário.....	26
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas.....	35
<b>Tabela 3</b> - Características das lesões.....	36
<b>Tabela 4</b> - Desempenho diagnóstico do IVUS <sub>FR</sub> , área luminal mínima ao IVUS (ALM) e grau de estenose angiográfica (DS).....	40
<b>Tabela 5</b> - Perspectiva da performance diagnóstica do IVUS <sub>FR</sub> em relação à vários pontos de corte da área luminal mínima avaliada pelo IVUS (ALM) e do grau de estenose angiográfica (DS).....	41



## FIGURAS

<b>Figura 1</b> -	Desenho do Estudo .....	14
<b>Figura 2</b> -	Etapas da reconstrução coronária 3D a partir de imagens do IVUS .....	18
<b>Figura 3</b> -	Análise geométrica dos modelos IVUS e CCTA.....	20
<b>Figura 4</b> -	Comparação geométrica entre os modelos IVUS e CCTA e seu impacto nas simulações de fluxo .....	22
<b>Figura 5</b> -	Influência da modalidade de imagem na FFR computacional .....	23
<b>Figura 6</b> -	Pareamento entre o $IVUS_{FR}$ e $FFR_{PW}$ .....	28
<b>Figura 7</b> -	Malha do $IVUS_{FR}$ .....	28
<b>Figura 8</b> -	Gráfico de dispersão e método de Bland-Altman.....	38
<b>Figura 9</b> -	Áreas sob as curvas ROC para predição de estenose coronária funcionalmente significativa.....	42
<b>Figura 10</b> -	Exemplo de caso sem limitação de fluxo coronário .....	52
<b>Figura 11</b> -	Exemplo de caso com limitação de fluxo coronário.....	55

**Resumo**

---

Bezerra CG. *Processamento de imagens médicas e parâmetros hemodinâmicos: validação clínica de modelos cardiovasculares assistidos por computação científica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

**Introdução:** A doença arterial coronária (DAC) é avaliada através dos aspectos anatômicos da placa aterosclerótica ou a partir da repercussão funcional da estenose, por métodos diagnósticos diversos. O ultrassom intravascular (IVUS) fornece uma avaliação anatômica precisa do lúmen e da parede do vaso, tendo sido validado como uma ferramenta útil para guiar a intervenção coronária percutânea (ICP). No entanto, do ponto de vista diagnóstico, o IVUS representa mal o estado funcional (isto é, informação relacionada ao comprometimento de fluxo) do vaso interrogado. A reserva de fluxo fracionada (FFR) é método importante para identificação de isquemia, discriminando as estenoses coronárias que podem se beneficiar de ICP. Objetivamos desenvolver e avaliar o desempenho diagnóstico de um novo algoritmo computacional para estimar a FFR à partir das imagens do IVUS tridimensional (IVUS<sub>FR</sub>), comparando-o com o método padrão ouro para estimação de fluxo coronário invasivo (FFR<sub>PW</sub>).

**Métodos:** Pacientes com DAC estável conhecida ou suspeita encaminhados para cateterismo cardíaco eletivo foram submetidos a avaliação complementar com medida de fluxo coronário pelo FFR<sub>PW</sub> e com imagem intravascular pelo IVUS, no mesmo procedimento, a fim de avaliar lesões intermediárias. As imagens do IVUS foram processadas para gerar uma malha computacional tridimensional que condensa as características geométricas do vaso. O IVUS<sub>FR</sub> foi obtido utilizando dinâmica de fluido computacional, configurando-se as condições de contorno a partir de características específicas do paciente e do território coronário irrigado. As medidas de FFR<sub>PW</sub> foram dicotomizadas no limiar de 0,80 para definir lesões hemodinamicamente significativas e avaliar o desempenho diagnóstico do IVUS<sub>FR</sub>. **Resultados:** Um total de 34 artérias coronárias de 24 pacientes foi analisado. A área luminal mínima média avaliada pelo IVUS de  $4,14 \pm 1,74$  mm<sup>2</sup>, e carga de placa média de  $66 \pm 10\%$  caracterizam o grau intermediário das lesões. O IVUS<sub>FR</sub> correlacionou significativamente ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ) e mostrou boa concordância com a FFR<sub>PW</sub>, apresentando diferença média de  $-0,008 \pm 0,067$  ( $p = 0,47$ ). O IVUS<sub>FR</sub> apresentou acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 91%, 89%, 92%, 80% e 96%, respectivamente, para detectar estenoses hemodinamicamente significativas. **Conclusão:** O processamento computacional do IVUS<sub>FR</sub> é um novo método que permite a avaliação funcional da estenose coronária intermediária de forma acurada, enriquecendo as informações anatômicas do IVUS.

**Descritores:** aterosclerose; doença da artéria coronariana; ultrassonografia intravascular; vasos coronários/diagnóstico por imagem; reserva fracionada de fluxo miocárdico; imagem tridimensional; processamento de imagem assistida por computador.

## **Abstract**

---

Bezerra CG. *Processing of medical imaging and hemodynamic parameters: clinical validation of cardiovascular models assisted by scientific computing* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

**Introduction:** Coronary artery disease (CAD) is assessed through the anatomical aspects of the atherosclerotic plaque or through the functional impairment of the stenosis, by different diagnostic methods. Intravascular ultrasound (IVUS) provides accurate anatomic assessment of lumen and vessel wall and has been validated as a useful tool to guide percutaneous coronary intervention (PCI). However, from the diagnostic point of view, IVUS poorly represents the functional status (i.e. flow-related information) of the imaged vessel. Fractional flow reserve (FFR) is an important tool to identify ischemia, discriminating coronary stenosis that may benefit from PCI. We aimed to develop and evaluate the diagnostic performance of a novel computational algorithm based on three-dimensional IVUS imaging in estimating fractional flow reserve (IVUS<sub>FR</sub>), compared to gold-standard invasive measurements (FFR<sub>PW</sub>). **Methods:** Patients with known or suspected stable coronary disease scheduled for elective cardiac catheterization underwent FFR<sub>PW</sub> measurement and IVUS imaging in the same procedure to evaluate intermediate lesions. A processing methodology was applied on IVUS to generate a computational mesh condensing the geometric characteristics of the vessel. Through computational fluid dynamics, IVUS<sub>FR</sub> was obtained from patient-level morphological definition of arterial districts and from territory-specific boundary conditions. FFR<sub>PW</sub> measurements were dichotomized at the 0.80 thresholds to define hemodynamically significant lesions and evaluate diagnostic performance of IVUS<sub>FR</sub>. **Results:** A total of 24 patients with 34 vessels were analyzed. The mean minimum luminal area assessed by IVUS was  $4.14 \pm 1.74$  mm<sup>2</sup>, and mean plaque burden was  $66 \pm 10\%$ , characterizing intermediate lesions. IVUS<sub>FR</sub> significantly correlated ( $r = 0.79$ ;  $p < 0.001$ ) and showed good agreement with FFR<sub>PW</sub>, with a mean difference of  $-0.008 \pm 0.067$  ( $p = 0.47$ ). IVUS<sub>FR</sub> presented an overall accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 91%, 89%, 92%, 80%, and 96% respectively to detect significant stenosis. **Conclusion:** The computational processing of IVUS<sub>FR</sub> is a new method that allows the evaluation of the functional significance of coronary stenosis in an accurate way, enriching the anatomical information of IVUS.

**Descriptors:** atherosclerosis; coronary artery disease; ultrasonography, intravascular; coronary vessels/diagnostic imaging; fractional flow reserve, myocardial; imaging, three-dimensional; image processing, computer-assisted

## **Introdução**

---

## 1 INTRODUÇÃO

O aparelho cardiovascular apresenta-se como um sistema intrincado, de alta complexidade funcional e anatômica. Nos últimos anos, diferentes métodos de imagem ou de aferição hemodinâmica têm surgido como ferramentas de investigação clínica. Entretanto, em sua quase totalidade, tais métodos restringem-se à representação de somente alguns elementos do sistema cardiovascular, limitando-os como ferramentas diagnósticas. Em particular, pouco tem sido investigado sobre exames que integrem tanto parâmetros anatômicos tridimensionais (3D) quanto as particularidades do fluxo sanguíneo regional.

É neste contexto que se insere o presente projeto, que objetiva primariamente integrar diferentes exames diagnósticos cardiovasculares em plataformas que potencializem a extração de informações fisiológicas e fisiopatológicas. Para tanto, foram desenvolvidas técnicas assistidas por computação que incluem, dentre outros, reconstrução 3D e simulação de fluxo dos vasos coronários. Especificamente, foram integradas as informações de diferentes exames diagnósticos habitualmente utilizados em cardiologia intervencionista: manometria intravascular, estudo de fluxo sanguíneo coronário regional com a reserva de fluxo fracionada (em inglês, *Fractional Flow Reserve* - FFR), eletrocardiograma (ECG), coronariografia, ultrassom intravascular (em inglês, *IntraVascular UltraSound* - IVUS) e angiotomografia

computadorizada de artérias coronárias (em inglês, *Coronary computed Tomography Angiography* - CCTA). Através da integração destes, objetivamos ampliar suas possibilidades diagnósticas.

O projeto de tese intitulado “Processamento de imagens médicas e parâmetros hemodinâmicos: validação clínica de modelos cardiovasculares assistidos por computação científica” passou inicialmente pela fase de desenvolvimento dos modelos 3D e testes simulatórios, cujos trabalhos publicados encontram-se na sessão de *Apêndices*. Apresento, nesta dissertação, o resultado final desse projeto que concentra a validação clínica da **Reserva de Fluxo Fracionada Computacional derivada do Ultrassom Intracoronário Tridimensional**, referido como **IVUS<sub>FR</sub>** (em inglês, *Fractional Flow Reserve from tridimensional IntraVascular UltraSound*).

### **1.1 Rastreamento da doença coronária crônica e limitação da angiografia coronária para detecção de isquemia miocárdica**

A identificação de pacientes em risco de desenvolver eventos cardiovasculares relacionados à doença arterial coronariana (DAC) é um dos maiores desafios da cardiologia atual. A presença de grande carga isquêmica (>10% do miocárdio do ventrículo esquerdo) em métodos não invasivos está relacionada a uma maior chance de eventos cardiovasculares e benefício com a revascularização, seja por intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio <sup>1</sup>. As diretrizes recomendam que em pacientes com doença coronária estável e sintomas importantes (Angina CCS III ou IV,



conforme a classificação da sociedade cardiovascular canadense) ou com grande carga isquêmica em métodos provocadores de isquemia não invasivos, seja indicado o cateterismo cardíaco diagnóstico; outrossim, em pacientes com sintomas moderados (angina CCS II) e isquemia entre 5- 10%, seja indicado o cateterismo cardíaco diagnóstico ou mantido em tratamento clínico <sup>2</sup>.

Em estudo que comparou o manejo de pacientes com DAC através de testes funcionais ou teste anatômico pela CCTA <sup>3</sup>, evidenciou-se que o grupo randomizado para teste anatômico apesar de ter menor número de coronariografia sem doença obstrutiva (3,4% vs. 4,3%, p=0,02) e menor exposição individual de radiação (10,0 mSv vs. 11,3 mSv), a quantidade de pacientes encaminhados para coronariografia em 90 dias foi maior (12,2% vs. 8,1%) e a quantidade de revascularização, seja percutânea ou cirúrgica, também foi maior (6,2% vs. 3,2%). Com o incremento no uso da CCTA, o emprego da coronariografia para esclarecimento diagnóstico de lesões coronárias moderadas a importantes em teste anatômico ocorre com frequência cada vez maior. Junte-se à CCTA, o desenvolvimento cada vez maior de métodos não invasivos como o estudo da perfusão miocárdica pela tomografia e pesquisa de isquemia através da ressonância nuclear magnética.

Atualmente, a coronariografia permanece o método padrão ouro para a avaliação anatômica das artérias coronárias e o diagnóstico de DAC no laboratório de hemodinâmica. No entanto, a quantificação de uma estenose coronária por meio dos contornos bidimensionais do lúmen vascular preenchido por contraste nem sempre é viável, especialmente para estenoses

luminais complexas, ambíguas ou excêntricas <sup>4</sup>. Além disso, a presença de aterosclerose coronária difusa pode levar a uma interpretação não confiável da angiografia coronária, devido à dificuldade em identificar os segmentos de referência ditos "saudáveis".

Ao interpretarmos a coronariografia, um grau de estenose angiográfica maior que 50% é considerado anatomicamente significativo. No entanto, apenas um terço de todas as estenoses entre 50-70% são associadas a isquemia, com redução da FFR para  $\leq 0,80$ . Nesse contexto, a avaliação apropriada e a tomada de decisão clínica em lesões coronárias angiograficamente intermediárias ou ambíguas são muitas vezes difíceis e ainda debatidas. Para ultrapassar as limitações da coronariografia, a avaliação da estenose coronariana por meio da FFR <sup>5</sup> e do IVUS <sup>6</sup> são atualmente utilizadas para definir invasivamente a gravidade das lesões coronárias intermediárias. Já foi demonstrado que postergar intervenção em lesões intermediárias com  $FFR \geq 0,75$  está associado a uma boa evolução clínica. Pijls et al. <sup>7</sup> relataram um risco de morte cardíaca ou infarto do miocárdio  $<1\%$  ao ano no seguimento de 5 anos após o adiamento da ICP em uma estenose coronariana intermediária com  $FFR \geq 0,75$ , sem redução de eventos com a intervenção. De forma semelhante, basear-se em informações do IVUS para não intervir em lesões coronárias intermediárias (área luminal mínima ao ultrassom intracoronário -  $ALM > 4,0 \text{ mm}^2$ ) tem sido correlacionado com uma baixa taxa de eventos cardíacos adversos <sup>8</sup>. Portanto, fica exposto que a coronariografia não pode caracterizar completamente a significância clínica da estenose coronária devido a uma representação bidimensional de uma estrutura tridimensional, tornando-a incapaz de fornecer informações

geométricas confiáveis. Métodos adjuntos como IVUS e FFR auxiliam nessa discriminação inclusive com relevância prognóstica.

## **1.2 Reserva de Fluxo Fracionada**

O desenvolvimento do conceito da FFR tem permitido uma avaliação da gravidade de uma estenose precisa e independente de diversos fatores tais como as condições hemodinâmicas subjacentes de cada indivíduo <sup>5,9</sup>. O índice FFR fornece uma estimativa do máximo fluxo alcançável em presença de lesão em relação ao máximo fluxo alcançável na situação hipotética de ausência de obstrução epicárdica <sup>10</sup>. Desta forma, o FFR é um índice para avaliar o impacto de uma dada lesão epicárdica na perfusão miocárdica, em condições de fluxo máximo.

Habitualmente, a pesquisa de isquemia é realizada de forma não invasiva através de métodos como: teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica ou ecocardiograma com stress <sup>2</sup>. A FFR, em comparação com esses métodos não invasivos se mostrou mais acurada, sendo considerada o método de referência para detecção de isquemia miocárdica e influenciando na tomada de decisão frente à necessidade de revascularização <sup>11</sup>. Porém, uma vez indicada ICP, a FFR carece de informações morfológicas relevantes para o tratamento (extensão da placa, envolvimento de bifurcações, presença de calcificação) que podem auxiliar na escolha da estratégia da ICP a ser adotada (extensão do stent, envolvimento de bifurcações, uso de dispositivos ateroablativos na presença de calcificação acentuada, avaliação de dissecções iatrogênicas), ou mesmo,

influenciar na escolha do tipo de revascularização (se cirúrgica ou percutânea). Outrossim, a necessidade de uso de drogas vasodilatadoras para induzir hiperemia miocárdica máxima também contribui para a pequena penetração do método, mesmo em grandes centros, devido aos possíveis efeitos colaterais <sup>12</sup>.

### **1.3 Ultrassom intracoronário**

O IVUS é a técnica de imagem intravascular coronária mais madura e amplamente utilizada no mundo. Permite a avaliação anatômica precisa do lúmen, do tipo de remodelamento arterial <sup>13</sup>, de acidentes de placa <sup>14</sup>, do grau e tipo de calcificação <sup>15</sup>, cujas características têm um impacto direto na estratégia terapêutica a ser adotada, seja ela clínica, percutânea ou cirúrgica. Em ICP, o IVUS se associa a melhores desfechos cardiovasculares em alguns cenários anatômicos <sup>16,17</sup> e à diminuição no uso de contraste em comparação com a ICP guiada somente por angiografia <sup>18</sup>. Por outro lado, apesar da riqueza em informações morfológicas, seus diversos descritores anatômicos mostraram baixa correlação com a presença de isquemia miocárdica <sup>19</sup>.

### **1.4 Reserva de fluxo fracionada computacional**

Tanto a CCTA quanto as modalidades invasivas de imagem, como a coronariografia <sup>20</sup>, a tomografia de coerência óptica <sup>21</sup> ou o IVUS <sup>22</sup>, podem ser usadas para a estimativa da FFR computacional através da dinâmica dos fluidos computacional (CFD).

As simulações de CFD que visam a estimação da FFR dependem principalmente da precisão dos dados anatômicos geométricos fornecidos pelo método de imagem associado às chamadas condições de contorno (do inglês, *boundary conditions*). As condições de contorno são as variáveis incluídas nas equações que stressam o problema a ser resolvido, ou seja, a modulação do fluxo coronário específica de cada paciente. Essas variáveis são compostas por informações individuais (por exemplo, débito cardíaco, reserva de fluxo coronariano e distribuição regional do fluxo sanguíneo). Na FFR estimada pela CCTA, sua precisão diagnóstica permanece subótima devido a, ainda limitada, resolução de imagem para definição do lúmen vascular, sobretudo na presença de cálcio e stents. A coronariografia define o lúmen com mais detalhes, mas ainda é inacurada em lesões excêntricas ou ambíguas. Neste ponto, a imagem intravascular pode definir precisamente o lúmen vascular, além de discriminar parâmetros úteis na definição da significância anatômica da estenose coronária. No entanto, seus vários índices anatômicos insistem em mostrar baixa correlação com a FFR convencional aferida por guia de pressão (em inglês, *Fractional Flow Reserve from Pressure Wire measurements - FFR<sub>PW</sub>*).

De todas essas tecnologias, o IVUS apresenta uma série de características positivas já destacadas previamente. Apesar dos modelos 3D de IVUS terem sido previamente validados <sup>23</sup>, a aplicação de CFD nestes para a estimativa de FFR computacional é restrita a alguns relatos ou séries de casos contendo apenas lesões simples <sup>22,24</sup>, cujo comprometimento do fluxo coronariano é pequeno, limitando a avaliação do desempenho do método de FFR computacional.

A ideia de associar características anatômicas e funcionais em único método, através do IVUS<sub>FR</sub>, pode estar associado a uma melhor performance diagnóstica na doença coronária e auxiliar nas intervenções terapêuticas.

## **Objetivos**

---

## 2 OBJETIVOS

- 2.1 Desenvolver um novo algoritmo computacional para estimar FFR com base em modelos coronários tridimensionais a partir de imagens do ultrassom intracoronário.
- 2.2 Explorar o potencial diagnóstico do  $IVUS_{FR}$  em pacientes com estenoses coronárias intermediárias, utilizando-se a  $FFR_{PW}$  como método de referência.



## **Métodos**

---

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do estudo e considerações éticas

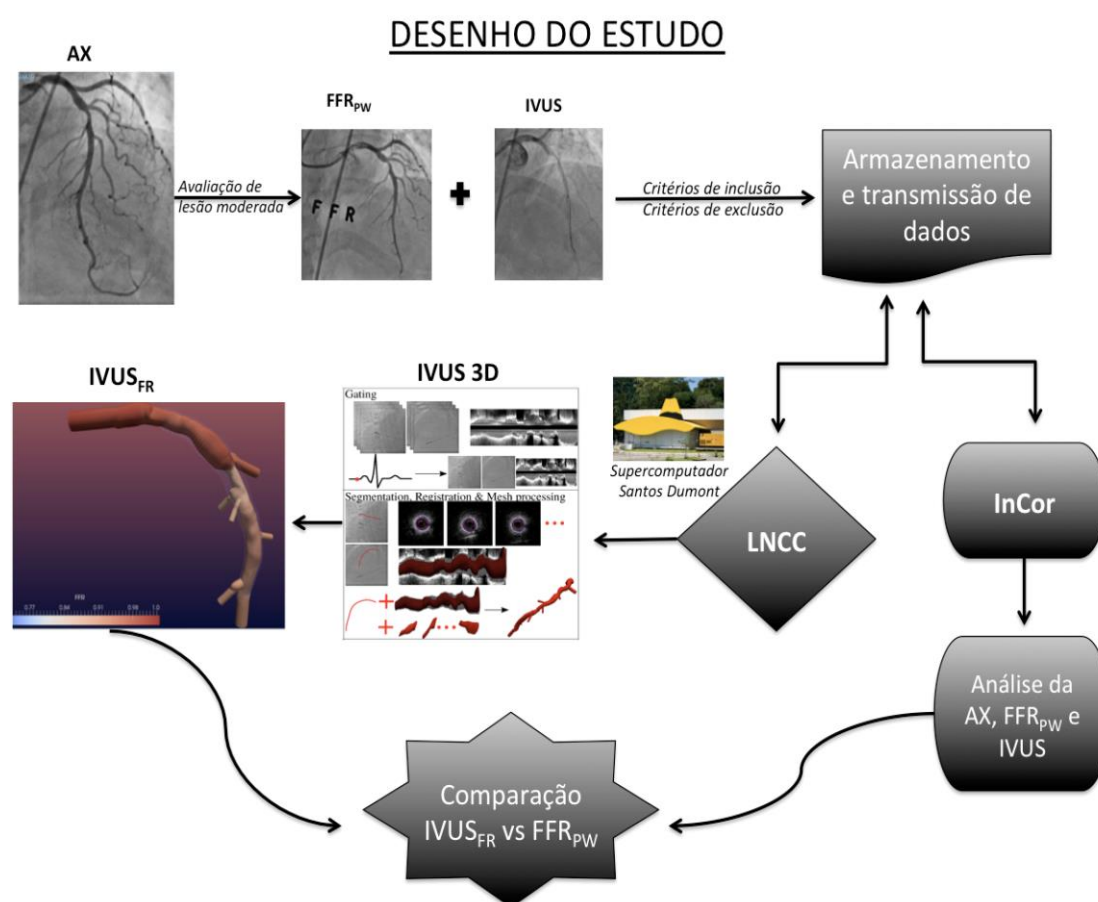
Trata-se de estudo retrospectivo e analítico que utilizou dados de uma população composta por indivíduos com suspeita ou diagnóstico de DAC estável encaminhados para cateterismo cardíaco eletivo e que, para investigação de lesão intermediária, foram submetidos no mesmo procedimento a FFR<sub>PW</sub> e IVUS. Os dados foram obtidos a partir da população de indivíduos regularmente atendidos em duas instituições, o Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil e o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), São Paulo, Brasil.

Após a compilação destes estudos e anonimização dos dados, os mesmos foram transmitidos por meio eletrônico ao Laboratório de Modelagem em Hemodinâmica (HeMoLab) do Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Petrópolis, Rio de Janeiro, Brasil.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos comitês de ética do Hospital Sírio-Libanês e do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O mesmo está de acordo com a Declaração de Helsinque e com as condições estabelecidas nas novas Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho nacional de Saúde. Foi solicitada e concedida dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo, onde não foi realizado nenhum

procedimento terapêutico ou diagnóstico por indicação da pesquisa. Foram analisados, de forma anônima, exames já realizados por indicação clínica.

Os dados foram processados em laboratório de análise de imagens intravasculares (InCor - FMUSP) e em laboratório de bioengenharia (HeMoLab - LNCC), para processamento computacional e integração dos parâmetros das imagens médicas. O desenho do estudo está sumarizado na **figura 1**.



**Figura 1-** Desenho do estudo. AX = Angiografia coronária; FFR<sub>PW</sub> = Reserva de fluxo fracionada por guia de pressão; IVUS = ultrassom intracoronário; LNCC = Laboratório Nacional de Computação Científica; InCor = Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; IVUS 3D = IVUS tridimensional; IVUS<sub>FR</sub> = Reserva de fluxo fracionada computacional derivada do ultrassom intracoronário tridimensional

## **3.2 População**

### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Pacientes consecutivos com diagnóstico ou suspeita de DAC estável, definida como angina clínica sintomática, atípica, equivalente isquêmico ou angina de esforço, sem alteração do status funcional no último mês que foram submetidos a cateterismo cardíaco e avaliação multimodal com FFR e IVUS entre 3 de dezembro de 2014 e 24 de novembro de 2016, preenchendo os seguintes critérios foram incluídos: 1) FFR foi interrogada em lesões intermediárias de novo (40% a 80% de estenose por avaliação visual) das principais artérias coronárias epicárdicas; 2) nenhum enxerto cirúrgico na artéria coronária fora implantado previamente para suprir o vaso interrogado; 3) ausência de estenose acima de 50% no tronco da coronária esquerda; 4) registro de pelo menos 2 projeções angiográficas ortogonais; 5) administração intracoronária de nitroglicerina ou mononitrato de isossorbida antes da realização do IVUS e da FFR.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Os pacientes foram excluídos por qualquer uma das seguintes razões: 1) O sensor de guia de pressão não correspondeu à sonda IVUS, e há tortuosidade ou lesões entre eles; 2) a puxada do IVUS não foi sincronizada com ECG; 3) má qualidade de imagem ou artefatos no IVUS; 4) Disfunção ventricular esquerda grave (fração de ejeção do ventrículo esquerdo <30%) ou insuficiência cardíaca descompensada 5) Insuficiência renal crônica em hemodiálise 6) Imagem

angiográfica ou ultrassonográfica da artéria de interesse mostrando sinais de doença aguda (trombo ou ruptura de placa).

### **3.3 Aquisição e Processamento das imagens**

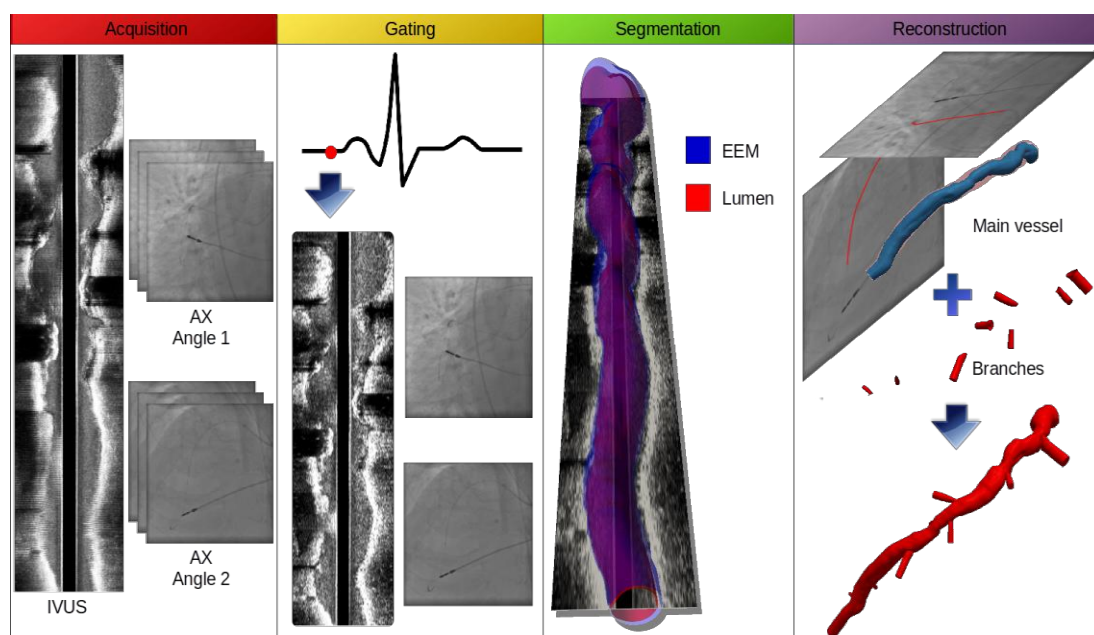
As imagens de IVUS foram adquiridas com o cateter Atlantis™ SR Pro 40 MHz ou cateter OptiCross™ 40 MHz sincronizado com um sinal de ECG e conectado a um sistema de imagem de ultrassom iLab™ (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, EUA). A aquisição foi realizada com taxa de 30 frames por segundo durante um recuo automático de velocidade constante a 0,5 mm/seg, após administração de nitroglicerina intracoronária. Havia registro de pelo menos duas projeções angiográficas ortogonais, nos planos cranial e caudal, também sincronizadas com um sinal de ECG, quando o probe do IVUS estava na posição inicial, antes de começar o recuo automático.

#### **3.3.1 Desenvolvimento de modelos tridimensionais a partir de ultrassom intracoronário e angiografia convencional**

##### **3.3.1.1 Descrição do modelo de ultrassom intracoronário tridimensional**

Uma metodologia de processamento, detalhada por Bezerra et al.<sup>25</sup>, foi empregada para gerar um modelo tridimensional do lúmen arterial do vaso interrogado, bem como ramos de vasos (daqui em diante, simplesmente referidos como malhas). Para cada estudo, a sincronização com ECG é utilizada

para reconstruir em uma fase cardíaca específica a partir das imagens do IVUS <sup>26</sup>. Especificamente, empregou-se a fase diastólica final. Também foram realizados registros longitudinais e transversais para obter-se uma definição coerente do vaso no espaço e no tempo <sup>27</sup>. A geometria do vaso é definida em um sistema de coordenadas do transdutor intrínseco que exige integração com imagens angiográficas para registrar e situar o transdutor no espaço tridimensional <sup>25</sup>. A área luminal (de todos os quadros IVUS diastólicos finais) foi manualmente segmentada por um especialista usando splines cúbicos (curva definida matematicamente por dois ou mais pontos de controle). As áreas de secção transversal segmentadas foram posicionadas no plano transversal do percurso do transdutor recuperado, utilizando um espaçamento entre tramas ditado pelo tempo de aquisição da estrutura e pela velocidade de recuo automático <sup>28</sup>. A segmentação de ramos laterais de imagens IVUS também foi realizada manualmente <sup>28</sup>. Finalmente, a malha computacional final é obtida e condensa as características geométricas do vaso <sup>29</sup>. A **Figura 2** ilustra as etapas da reconstrução coronária 3D.



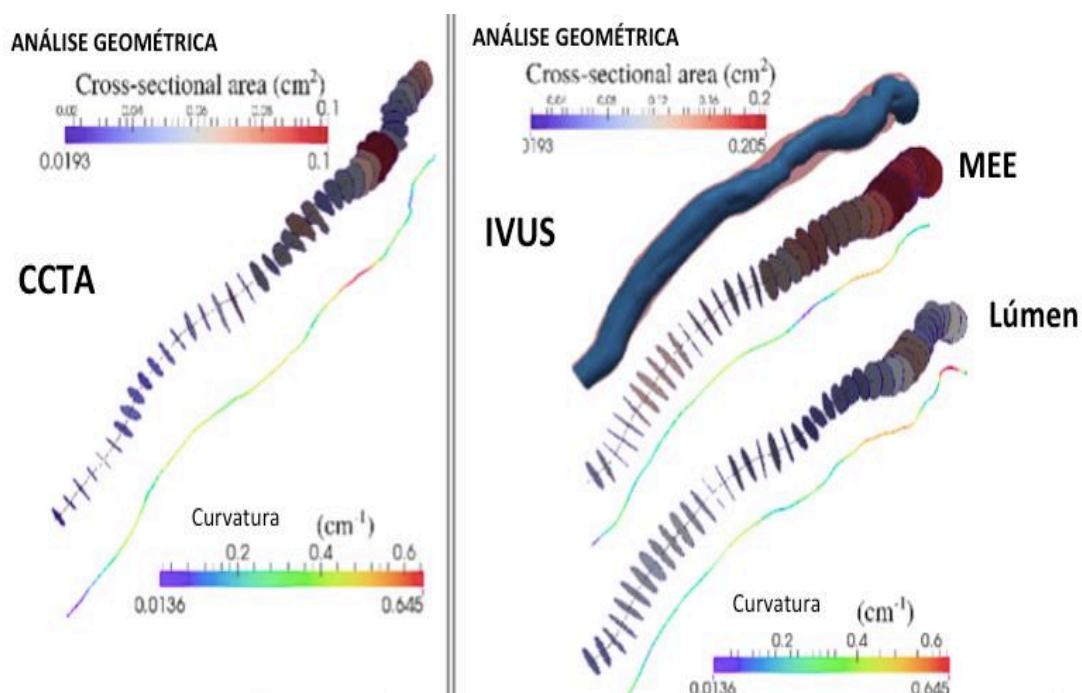
**Figura 2** – Etapas da reconstrução coronária 3D a partir de imagens do IVUS: Aquisição, sincronização com ECG, segmentação e reconstrução (em inglês: *Acquisition, Gating, Segmentation, Reconstruction*). IVUS = ultrassom intravascular; AX = Angiografia coronária; EEM = Membrana elástica externa

### 3.3.1.2 Comparação geométrica entre modelos 3D IVUS versus CCTA

Devido à importância do modelo 3D IVUS para o resultado final da FFR computacional, os resultados da comparação geométrica do modelo IVUS versus CCTA e seu impacto nas simulações de fluxo foram previamente explorados pelo nosso grupo<sup>29-31</sup> e serão brevemente descritos nessa seção. A CCTA possibilita a reconstrução 3D acurada do coração e seus vasos, ao passo que a angiografia e principalmente o IVUS apresentam maior resolução espacial e temporal, porém, permitem apenas aquisição de imagens bi ou unidimensionais. Nosso grupo analisou retrospectivamente modelos 3D IVUS e CCTA de 28 pacientes. O

detalhamento metodológico da aquisição e comparação entre IVUS e CCTA pode ser contemplado na referência <sup>29</sup>. Após extrair as características geométricas do lúmen vascular em ambos os modelos, foram estabelecidas suas diferenças (**Figura 3**). Foram impostas as mesmas condições de contorno para proporcionar o mesmo fluxo sanguíneo nos modelos comparados para que as diferenças nas variáveis hemodinâmicas sejam atribuídas exclusivamente às características geométricas. Foi observada uma correlação significativa entre os modelos nas seguintes características geométricas: energia de flexão, curvatura total, torção total, volume e área de lúmen ( $r > 0,64$ ;  $p < 0,01$ ). Energia de flexão é a energia necessária para flexionar uma linha reta, transformando-a no formato curvilíneo da linha de centro em análise. A Torção quantifica a intensidade com que a linha de centro se espirala no espaço. Curvatura mede o desvio de uma linha de centro em relação à linha reta, cuja curvatura é nula. Analisando a amostra global, a curvatura total é menor no IVUS que na CCTA (4,31 vs 4,78  $\text{mm}^{-1}$ ,  $p=0,026$ ) com diferença relativa de  $-18,9 \pm 36,5\%$ , atribuído à retificação do vaso pelo cateter de ultrassom intracoronário. O modelo IVUS mostrou área transversal maior (7,47 vs 6,60  $\text{mm}^2$ ,  $p = 0,02$ ) e permitiu identificar maior número de ramos laterais (5,44 vs 2,23;  $p < 0,01$ ) que a CCTA.

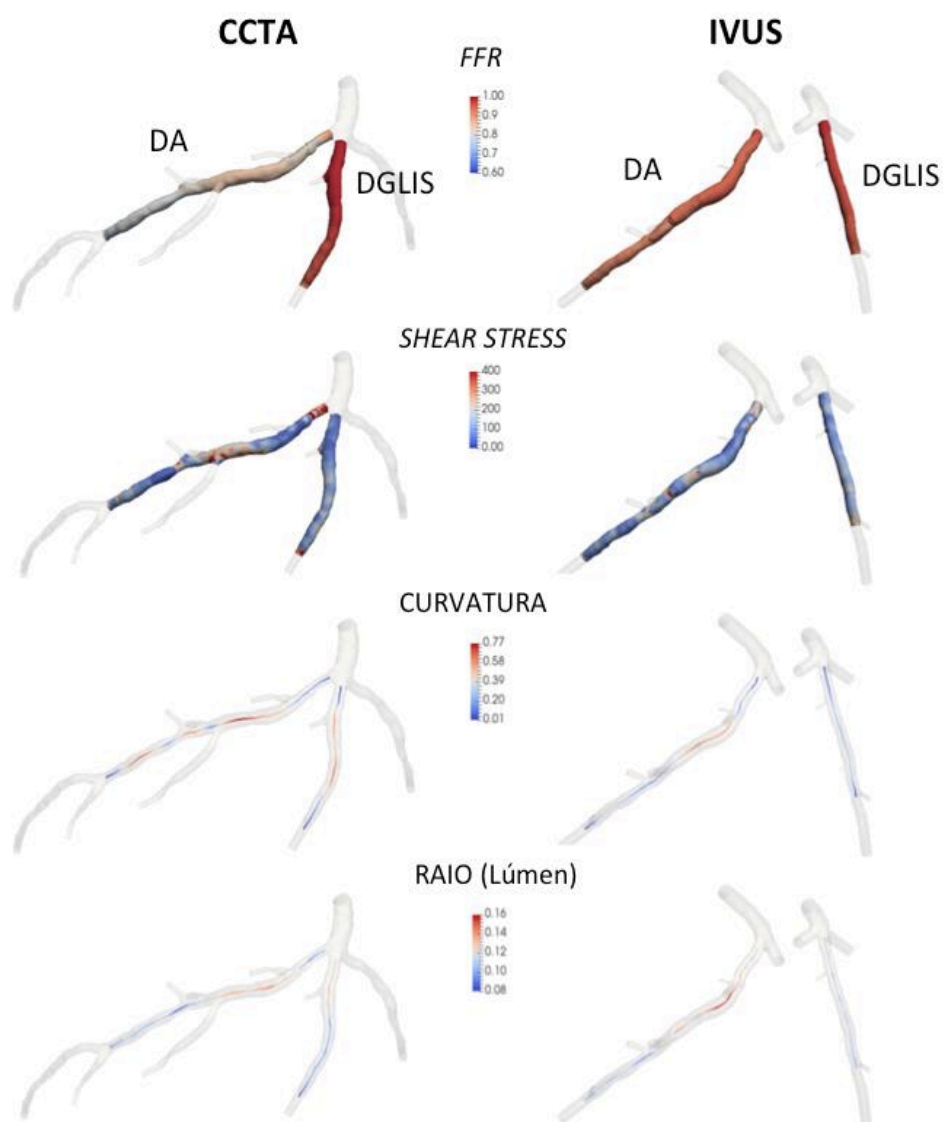




**Figura 3** – Análise geométrica dos modelos CCTA e IVUS. À esquerda, estão discriminadas a *cross-sectional area* (em português, área transversal) e curvatura do modelo CCTA com suas respectivas escalas. À direita está representado o modelo IVUS. Na primeira linha, vemos a representação 3D do lúmen (azul) e da membrana elástica externa - MEE (vermelho). Na segunda linha, temos as áreas transversais da MEE e, na terceira linha, as áreas transversais do lúmen por todo o trajeto coronário. Os valores são pontuados conforme escala assinalada na figura. As linhas de centro representam a curvatura da MEE e do lúmen no modelo IVUS

Para ilustrar o impacto das características geométricas em simulações de CFD, selecionamos duas artérias (descendente anterior - DA e diagonalis - DGLIS) do mesmo paciente. Conforme já exposto, prescrevemos o mesmo fluxo sanguíneo através das artérias comparadas para assegurar que as discrepâncias nas variáveis hemodinâmicas (por exemplo, *shear stress* e FFR computacional) sejam originadas exclusivamente pelas diferenças nos modelos geométricos. A **Figura 4** apresenta o FFR computacional, *shear stress*, a curvatura e o raio do

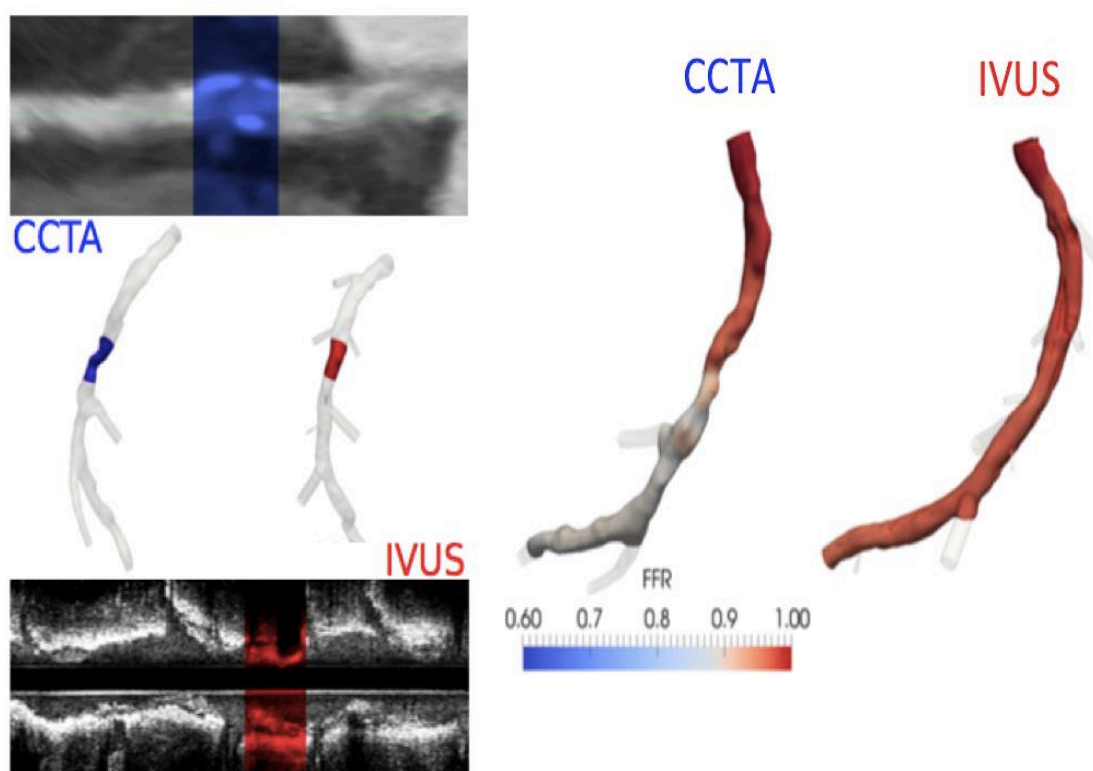
lúmen para os modelos CCTA e IVUS das artérias DA e DGLIS. Tais variáveis hemodinâmicas e geométricas são mostradas na região arterial utilizada para comparar a geometria dos modelos. A retificação da artéria nos modelos IVUS causada pelo cateter de ultrassom inserido no vaso coronário pode ser observada na escala de curvatura na terceira fila da **Figura 4**, onde as linhas de centro do modelo IVUS apresentam consistentemente menor curvatura do que o modelo correspondente CCTA. Ao compararmos qualitativamente os modelos IVUS e CCTA da artéria DGLIS, observamos forte concordância da FFR computacional e do *shear stress* entre os dois modelos geométricos, o que ocorre principalmente devido à distribuição de raio semelhante ao longo da linha de centro e ao mesmo fluxo sanguíneo imposto. Por outro lado, para a artéria DA, observamos um menor valor de FFR computacional e uma maior quantidade de *shear stress* no modelo CCTA devido a uma superestimação da estenose em sua porção proximal, o que é menos acentuada no modelo IVUS, como também pode ser constatado na linha de centro que condensa as medidas de raio durante todo o trajeto arterial (**Figura 4**).



**Figura 4** – Comparação geométrica entre os modelos CCTA (à esquerda) e IVUS (à direita) e seu impacto nas simulações de fluxo. Estão representadas as variáveis de CFD (FFR e *shear stress*) e características geométricas (curvatura e raio do lúmen) através das linhas de centro em artérias DA e DGLIS

Portanto, o modelo 3D IVUS teve boa correlação com o modelo CCTA em termos de características geométricas, porém, com diferenças significativas no lúmen, curvatura e número de ramos laterais que podem impactar em variáveis

hemodinâmicas como a FFR computacional e *shear stress*. Em consonância com o exposto, a **Figura 5** exemplifica um vaso com lesão calcificada no terço médio, subestimando a área transversal do lúmen no modelo CCTA com impacto direto no valor da FFR computacional derivada dessa modalidade de imagem <sup>29, 31</sup>. Neste caso, as imagens de IVUS conseguiram definir com maior acurácia o lúmen vascular e o valor da FFR computacional foi maior no modelo IVUS.



**Figura 5 -** Influência da modalidade de imagem na FFR computacional. À esquerda, demonstramos os cortes longitudinais com marcação de lesão calcificada na imagem CCTA (em azul) e imagem IVUS (em vermelho), além dos respectivos modelos 3D no centro. À direita, observa-se menor valor da FFR computacional derivada do modelo CCTA causada pela subestimação do lúmen vascular neste

Comparações como estas colocam questões importantes sobre a modalidade de imagem usada para construir geometrias e alimentar simulações de CFD, as quais associadas às condições de contorno encerram os pilares da FFR computacional.

### **3.4 Desenvolvimento da reserva de fluxo fracionada computacional derivada do ultrassom intracoronário tridimensional (IVUS<sub>FR</sub>)**

#### **3.4.1 Modelagem do fluxo sanguíneo**

A mecânica do fluxo sanguíneo foi modelada utilizando as equações de Navier-Stokes para o fluxo incompressível de um fluido Newtoniano dentro de domínios não deformáveis, isto é, a complacência arterial foi desconsiderada. O modelo necessita da especificação dos seguintes parâmetros: densidade sanguínea ( $\rho = 1,05 \text{ g/cm}^3$ ), viscosidade do sangue ( $\mu = 0,04\text{P}$ ), pressão venosa ( $P_{ref} = 10 \text{ mmHg}$ ), pressão aórtica ( $P_{in}$ ), vazão de entrada ( $Q_T$ ), e um conjunto de resistências ao fluxo sanguíneo, um por saída do domínio arterial ( $R_i$ ). Neste trabalho, foi utilizado o mesmo conjunto de valores de parâmetros para  $\rho$ ,  $\mu$  e  $P_{ref}$  para todos os pacientes. Por sua vez, os valores de  $P_{in}$ ,  $Q_T$  e  $R_i$  são estimados a partir de dados específicos do paciente e são fundamentais na definição das condições de contorno.

### 3.4.2 Condições de contorno

Os dados do paciente incluem a frequência cardíaca em repouso ( $FC$ , em bpm), pressão arterial não-invasiva ( $PA$ , em mmHg), idade do paciente ( $A$ , em anos) e peso do paciente ( $W$ , em Kg). O volume sistólico  $SV$ , em mL/batimento, em repouso é estimado em <sup>32</sup>.

$$SV = PP \times 0,013 \times W - 0,007 \times A - 0,004 \times FC - 1,307.$$

$$PP = 0,49 \times PA + 0,30 \times A - 7,11$$

Onde  $PP$  é a pressão de pulso ( $PP = PA$  sistólica -  $PA$  diastólica, em mmHg). O débito cardíaco é então  $CO = FC \times SV$  (em mL/min) e o fluxo sanguíneo coronário total em repouso (em inglês, *resting coronary blood flow* -  $RCBF$ ) é  $RCBF = 0,045 \times CO$  <sup>33</sup>. Para a amostra do estudo, estes critérios produziram um fluxo coronário em repouso de  $RCBF = 249 \pm 43$  mL/min, o que concorda com a faixa fisiológica ( $270 \pm 82$  mL/min) <sup>34</sup>.

Neste trabalho, os modelos arteriais compreendem uma das artérias ditas principais ( $DA$ ,  $DGLIS$ , circunflexa -  $CX$  ou coronária direita -  $CD$ ) a partir do óstio da  $CD$  ou do tronco da coronária esquerda. Portanto, é obrigatório estabelecer um critério para distribuir o  $RCBF$  entre as artérias principais, a fim de garantir o fluxo dado na entrada de cada modelo computacional. Utilizando informações estatísticas da literatura sobre distribuição de fluxo entre as principais artérias <sup>34</sup> e observações clínicas, a porcentagem de  $RCBF$  para cada artéria foi definida levando em consideração as variações anatômicas, isto é, o padrão de dominância da circulação coronária e a presença de artéria  $DGLIS$  (**tabela 1**).

**Tabela 1** - Critério de distribuição de fluxo coronário (%) conforme padrão de dominância coronariana e presença de artéria diagonalis

Dominância	CD	DA	CX	DGLIS
Direita	18	60	22	0
Direita + DGLIS	18	57	10	15
Esquerda	15	60	25	0
Esquerda + DGLIS	8	57	22	13
Codominância	16	60	24	0

Porcentagem (%) do fluxo coronário basal de repouso (RCBF) por artéria epicárdica de acordo com as diversas variações anatômicas pré-estabelecidas (padrão de dominância de circulação coronária e presença de artéria diagonalis). CD = coronária direita; DA = descendente anterior; CX = circunflexa; DGLIS = diagonalis.

A reserva de fluxo coronariano (CFR) é definida como a relação entre o fluxo sanguíneo hiperêmico e o de repouso, devendo ser especificada para realizar a simulação de um estado hiperêmico. Neste trabalho, utilizamos um CFR estabelecido em 3, fundamentado nas observações da literatura<sup>35-39</sup>, que está na faixa de artérias coronárias não isquêmicas,  $CFR = 2,57 \pm 0,61$ <sup>40</sup>.

Assim, em relação às condições de contorno específicas do paciente, a entrada total para um modelo computacional na hiperemia é obtida como  $Q_T = RCBF \times PF \times CFR$ , onde *PF* é a porcentagem de fluxo correspondente da **tabela 1**, dependendo das artérias incluídas no modelo arterial. Em seguida, a pressão aórtica é estimada a partir de medidas não invasivas da pressão arterial média para os efeitos da adenosina como  $P_{in} = PA - AAE$ , onde *AAE* é o efeito da administração de adenosina, que é tomado como 3,8 mmHg para administração intracoronária e 4,4 mmHg para administração intravenosa<sup>41-44</sup>.

Finalmente, a resistência terminal em cada saída  $i$ , é determinada por uma lei de potência, conduzindo a:

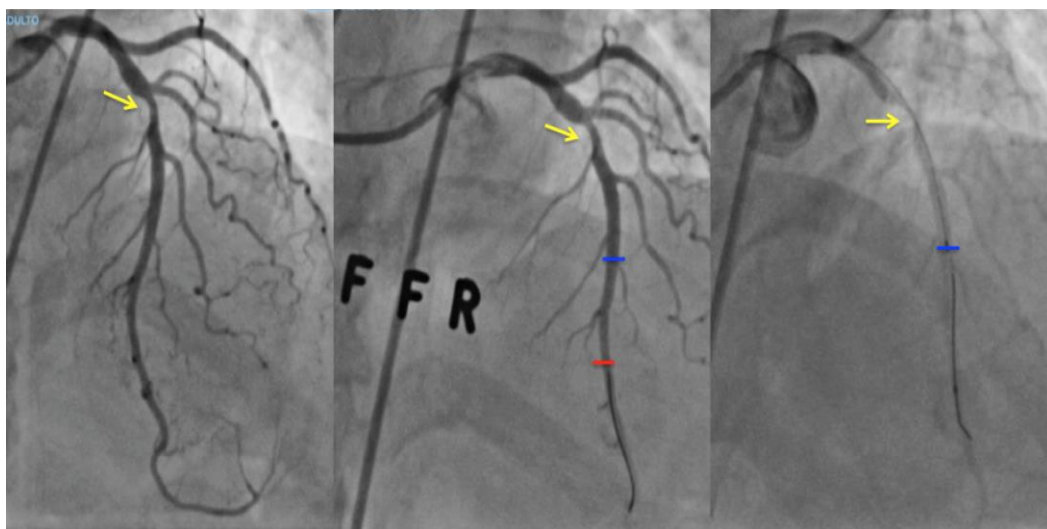
$$R_i = \frac{P_{in} - P_{ref}}{Q_T} \frac{1}{r_i^Y} \sum_j^n r_j^Y$$

Onde  $r_i$  é o raio de saída  $i$ , o expoente  $Y$  é considerado como 2,66 para todos os casos, motivado por leis alométricas que relacionam o fluxo ao volume do tecido<sup>45,46</sup>. Com a finalidade de explicar as perdas de pressão arterial e para coincidir com o fluxo de entrada desejado, uma estratégia numérica para escalar todas as resistências terminais por um determinado fator foi empregada nesse estudo e detalhada por Bulant et al.<sup>29</sup>.

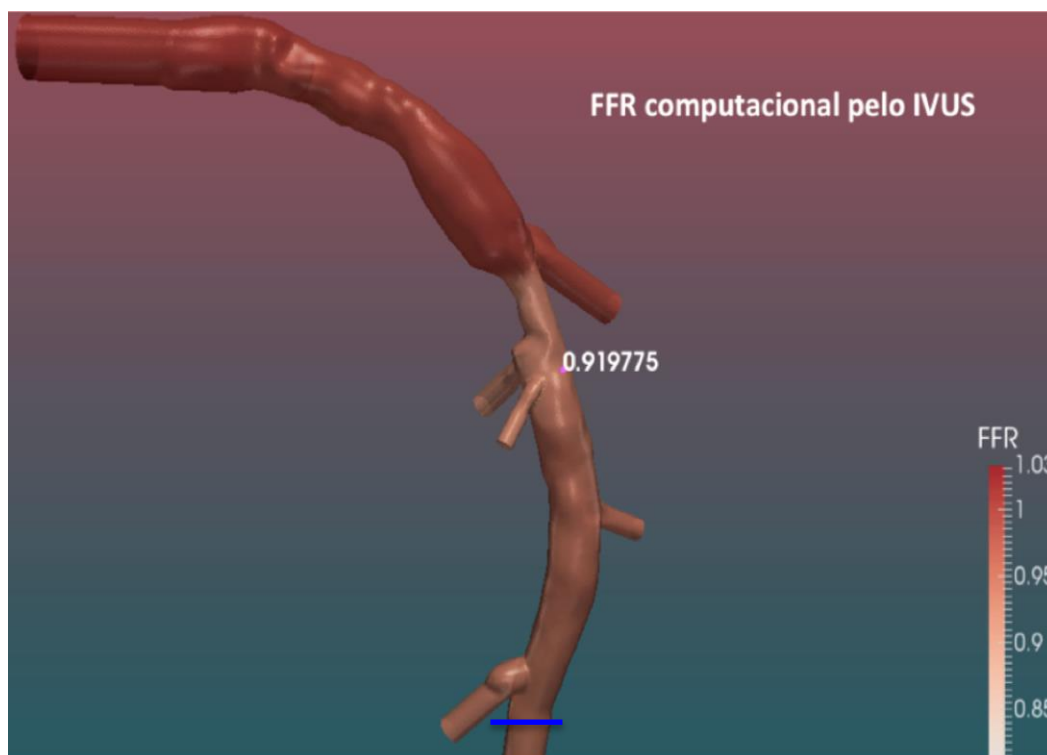
### 3.4.3 Computação do IVUS<sub>FR</sub> e pareamento

O campo da IVUS<sub>FR</sub> é computado no domínio arterial completo como a razão entre a PA e  $P_{in}$ . Em seguida, o IVUS<sub>FR</sub> é definido como a FFR computacional média de uma região arterial de  $\sim 2$  mm de comprimento manualmente definida por um especialista, a fim de se aproximar da posição do sensor do guia de pressão visível na imagem angiográfica. Das 34 artérias incluídas, o probe do IVUS coincide com o sensor do guia de pressão em 19 (56%), enquanto o probe IVUS foi mais proximal do que o sensor do guia de pressão em 15 (44%), mas não foram detectadas estenoses ou tortuosidade entre eles. Pareamento demonstrado nas **figuras 6 e 7**. Os engenheiros responsáveis pelo processamento do IVUS<sub>FR</sub> eram cegos para os valores da FFR<sub>PW</sub>.





**Figura 6 -** Pareamento entre  $IVUS_{FR}$  e  $FFR_{PW}$ . As setas amarelas indicam o local da lesão interrogada. O traço vermelho indica o local exato da aferição da  $FFR_{PW}$ . O traço azul indica o local exato do início do recuo automático do probe do IVUS, cujas imagens usadas na reconstrução 3D do IVUS e formação das malhas de  $IVUS_{FR}$ . Notem não haver lesões ou tortuosidade importante entre os traços vermelho e azul, o que seria critério de exclusão do estudo



**Figura 7 -** Malha do  $IVUS_{FR}$ . Os valores de FFR computacional são demonstrados em toda a coronária, sendo considerado o valor mais distal para fins de pareamento com a  $FFR_{PW}$  e comparação com a mesma. O traço azul indica o local próximo ao início do recuo automático do probe do IVUS, cujas imagens foram usadas na reconstrução 3D do IVUS e formação das malhas do  $IVUS_{FR}$

### 3.5 Análise da reserva de fluxo fracionada por guia de pressão

A medição da FFR através de guia de pressão, aqui chamada de  $FFR_{PW}$ , foi realizada no procedimento índice de acordo com a prática clínica de rotina utilizando a guia Pressure Wire Certus (St Jude Medical Systems), sendo registrada através de arquivamento digital. A adenosina foi administrada por via intravenosa em dose de 140 mg/kg/min ou como bolus intracoronário (média de 300 mcg para a artéria CD e média de 990 mcg para a artéria coronária esquerda) e o menor valor de "*pressão distal / pressão aorta*" em estado estacionário após a aplicação de adenosina foi documentado como resultado da FFR. Os valores de  $FFR_{PW}$  foram mantidos ocultos para a equipe de engenheiros responsáveis pela computação do  $IVUS_{FR}$ .

### 3.6 Análise da angiografia coronária

A angiografia coronária foi realizada conforme rotina institucional pelas vias femoral ou radial, utilizando introdutores arteriais 5F ou 6F, conforme indicado pelo médico responsável pelo procedimento. Após cateterização seletiva das artérias coronárias e injeção de contraste iodado, foram obtidas imagens bidimensionais com o uso de radiação ionizante. As imagens obtidas através da coronariografia invasiva foram submetidas a análise visual por dois médicos cardiologistas intervencionistas em dois momentos diferentes com diagnóstico consensual. As lesões obstrutivas coronárias foram graduadas conforme o percentual de redução no diâmetro do vaso em relação à região de referência isenta de obstruções, após avaliação em pelo menos duas incidências.

### 3.7 Análise do ultrassom intracoronário

A aquisição das imagens de IVUS procedeu-se conforme rotina institucional e foram descritas previamente. Os contornos do lúmen vascular e da membrana elástica externa (MEE) foram traçados posteriormente, de modo *off-line*, utilizando-se o software QIVUs (Medis, Leiden, The Netherlands). O traçado interno para delimitação da placa localiza-se na fronteira entre o lúmen e a camada íntima ao passo que o contorno que delimita externamente a placa é o traçado da MEE, referida como contorno do vaso. Após revisão das imagens de IVUS em escala de cinza (estáticas e em movimento) e das imagens da coronariografia, foram extraídos os seguintes dados sobre a lesão interrogada: área luminal mínima (ALM), diâmetro luminal mínimo, área da MEE e carga de placa. A carga de placa é calculada pela diferença percentual entre as áreas da MEE e do lúmen vascular [Carga de placa(%) = 100 - (MEE - ALM)].

### 3.8 Análise estatística

Foram realizadas análises tanto por paciente quanto por vaso. As variáveis binárias são apresentadas como porcentagens (%) e as variáveis contínuas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas utilizando o teste t. As medidas de  $FFR_{PW}$  e  $IVUS_{FR}$  foram registradas em uma escala contínua e dicotomizada no limiar de 0,80, valores considerados  $\leq 0,80$  foram considerados indicativos de isquemia <sup>11</sup>. As estenoses na angiografia, avaliadas por estimativa visual, foram registradas em

escala ordinal e dicotomizada no limiar de 50%, estenoses de 50% ou mais foram consideradas obstrutivas <sup>47</sup>. As estenoses do IVUS foram registradas em escala ordinal e dicotomizada no limiar de 2,9 mm<sup>2</sup> para ALM, com estenoses de 2,9 mm<sup>2</sup> ou menos sendo consideradas obstrutivas.

Utilizando a FFR<sub>PW</sub> como método de referência, a performance do IVUS<sub>FR</sub> foi avaliada de forma cega e *post hoc*. O nível de concordância entre IVUS<sub>FR</sub> e FFR<sub>PW</sub> foi determinado pelo método de Bland-Altman e pela análise de regressão de Passing-Bablok <sup>48</sup>. Para o método de Bland-Altman, os dados são apresentados como gráficos mostrando a diferença absoluta entre as medições correspondentes de ambos os métodos (eixo y) contra a média de ambos os métodos (eixo x). O *bias* foi aferido pela diferença média entre IVUS<sub>FR</sub> e FFR<sub>PW</sub>, sendo a dispersão, o desvio padrão da diferença. Os limites de concordância de 95% foram calculados como média do *bias*  $\pm$  1,96  $\times$  desvio padrão. Para a análise de regressão de Passing-Bablok, os coeficientes  $\alpha$  e  $\beta$  são avaliados para as diferenças sistemáticas e proporcionais, respectivamente. Se 0 está no intervalo de confiança (IC) de  $\alpha$ , e 1 está no IC de  $\beta$ , os dois métodos são comparáveis. Se 0 não está no IC de  $\alpha$  há uma diferença sistemática e se 1 não está no IC de  $\beta$  então há uma diferença proporcional entre os dois métodos. A correlação entre IVUS<sub>FR</sub> e FFR<sub>PW</sub> foi investigada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ). O desempenho do IVUS<sub>FR</sub> na predição de estenoses hemodinamicamente significativas foi avaliada através dos seguintes parâmetros: acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa, os quais foram calculados como proporções simples

com os respectivos IC de 95%. Utilizou-se a área sob a curva ROC para avaliar os parâmetros (grau de estenose angiográfica, ALM e IVUS<sub>FR</sub>) que previam estenoses hemodinamicamente significativas. Foi realizada uma comparação entre as áreas sob as curvas ROC utilizando o método de DeLong <sup>49</sup>. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de “p” bicaudal <0,05. As análises estatísticas foram realizadas com MedCalc (versão 13.0, MedCalc Software BVBA, Ostend, Bélgica) e SPSS versão 23.0 (IBM, Armonk, New York).

## **Resultados**

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da população

Do conjunto original de 26 pacientes (37 vasos), foram excluídos 2 pacientes com base nos critérios de exclusão previamente listados, resultando em 34 vasos (21 artérias DA, 7 artérias CX, 5 CD e 1 DGLIS) em 24 pacientes para análise. As características clínicas estão descritas na **Tabela 2**. Para as medidas de  $FFR_{PW}$ , a administração intracoronária de adenosina foi utilizada em 32 vasos (94,1%) e a administração intravenosa foi aplicada para avaliar 2 vasos (5,9%). As características das lesões estão descritas na **Tabela 3**.

A idade média foi de  $60,9 \pm 1,9$  anos e 87,5% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes referia sintomas leves (66,7%), 41,7% eram diabéticos. A população apresentava coração estruturalmente normal com média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $64,9 \pm 1,2\%$ , sem caracterizar hipertrofia miocárdica ou dilatação do ventrículo esquerdo, conforme exposto em índices ecocardiográficos clássicos na **Tabela 2**.

**Tabela 2** - Características clínicas (n = 24)

Idade, anos	60,9 ± 1,9
Sexo Masculino	21 (87,5)
Índice de massa corpórea, kg/m <sup>2</sup>	28,0 ± 0,7
Hipertensão arterial sistêmica	15 (62,5)
Dislipidemia	23(95,8)
Tabagismo ativo	9(37,5)
Diabetes mellitus	10(41,7)
Quadro clínico	
Dor precordial	8 (33,3)
Assintomático ou sintomas atípicos	16 (66,7)
Angioplastia coronária prévia	2 (8,3)
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia	1(4,2)
Fibrilação atrial	3 (12,5)
BNP	20,5 [5 -70,5]
Ecocardiograma	
FEVE	64,9 ± 1,2
IMVE	78,0 [75-81,5]
DDVE	47,6 ± 1,1
Escore tomográfico de cálcio	137 [35,8- 466,5]
Frequência cardíaca, bpm	70 ± 2,9
Pressão arterial média, mmHg	86,2 ± 2,7

Os valores correspondem a média ± desvio padrão, n (%) ou mediana (intervalo interquartil). BNP = Peptídeo natriurético cerebral; FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; DDVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. A artéria DA foi o vaso mais analisado (61,8%). Em relação à descrição da lesão alvo, a mediana do grau de estenose angiográfica foi de 50% [40-60], enquanto a mediana da ALM e a carga de placa média, analisadas através do IVUS, foram 3,6 mm<sup>2</sup> [2,9- 5,1] e 66,4 ± 1,8%, respectivamente. A mediana da FFR<sub>PW</sub> foi 0,89 [0,80-0,95]. Essas características refletem a natureza intermediária das lesões incluídas neste estudo.



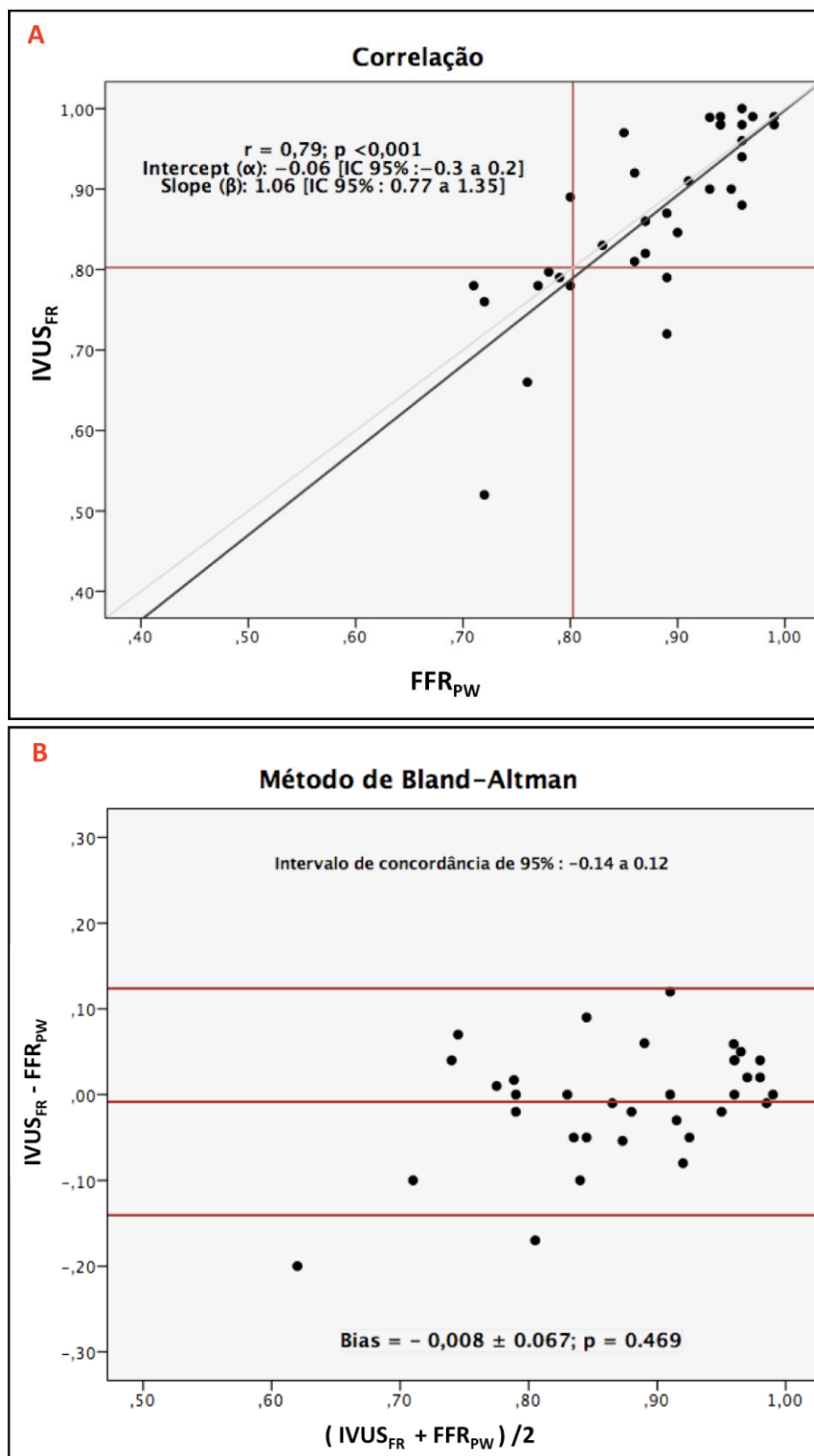
**Tabela 3 -** Características das lesões (n = 34)

Artéria alvo	
Descendente anterior	21 (61,8)
Circunflexa	7 (20,6)
Coronária direita	5 (14,7)
Diagonalis	1 (2,9)
Lesões sequenciais (do inglês, “Tandem lesions”)	12 (35,3)
Lesões excêntricas	13 (38,2)
Classificação das lesões ACC/AHA	
Tipo A	3 (8,8)
Tipo B1	13 (38,2)
Tipo B2	8 (23,5)
Tipo C	10 (29,4)
Reserva de fluxo fracionada por guia de pressão (FFR <sub>PW</sub> )	
Média ± DP	0,88± 0,14
Mediana [IQ]	0,89[0,80-0,95]
Grau de estenose angiográfica	50 [40-60]
Área luminal mínima (ALM), mm <sup>2</sup>	3,6[2,9-5,1]
Diâmetro luminal mínimo, mm	2[1,8-2,2]
Área da membrana elástica externa (MEE), mm <sup>2</sup>	12,7± 0,8
Carga de placa, %	66,4 ± 1,8

Os valores correspondem a média ± DP, n(%) ou mediana (IQ). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; Carga de placa (%) = 100 - (MEE - ALM). DP = desvio padrão; IQ = intervalo interquartil.

## 4.2 Correlação e concordância

O  $IVUS_{FR}$  teve um valor médio de  $0,87 \pm 0,11$  (mediana: 0,88 [IQ: 0,79; 0,98]). A **Figura 3** mostra a correlação e concordância entre  $IVUS_{FR}$  e  $FFR_{PW}$ . Observou-se boa correlação (Pearson,  $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ) e boa concordância no método de Bland-Altman, com diferença média  $-0,008 \pm 0,067$ ;  $p = 0,469$  entre  $IVUS_{FR}$  e  $FFR_{PW}$ . Além disso, mesmo com dois casos (5,9%) além dos limites de concordância, o “*bias*” ficou próximo de zero [“*bias*” =  $-0,008$ ; IC 95%:  $-0,032$  a  $0,015$ ]. Não houve diferenças sistemáticas ou proporcionais entre  $IVUS_{FR}$  e  $FFR_{PW}$ : O “*intercept*” incluiu o zero em seu IC ( $\alpha = -0,058$  [IC95%:  $-0,31$  a  $0,2$ ]) e o “*slope*” incluiu o 1 em seu IC ( $\beta = 1,06$  [IC95%:  $0,77$  a  $1,35$ ]). Exemplos de casos incluídos no estudo são demonstrados nas **Figuras 10 e 11**.



**Figura 8** – Gráfico de dispersão (A) e método de Bland-Altman(B) mostrando, respectivamente, a correlação e concordância entre IVUS<sub>FR</sub> e FFR<sub>PW</sub>

### 4.3 Desempenho diagnóstico do IVUS<sub>FR</sub>

O valor de corte comumente usado para  $FFR_{PW} \leq 0,80$  foi aplicado para a discriminação de estenoses funcionalmente significativas, enquanto que a doença coronária anatomicamente obstrutiva foi definida por um  $ALM \leq 2,9$  mm<sup>2</sup> ou estenose  $\geq 50\%$  na angiografia. Dos 34 vasos coronários com estenoses intermediárias avaliados pela IVUS<sub>FR</sub>, havia 8 verdadeiros positivos, 23 verdadeiros negativos, 2 falsos positivos e 1 falso negativo. IVUS<sub>FR</sub> apresentou acurácia global, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 91%, 89%, 92%, 80% e 96%, respectivamente. A razão de verossimilhança positiva foi de 11,1 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,12. O desempenho diagnóstico da IVUS<sub>FR</sub>, da ALM ao IVUS e do grau de estenose à angiografia (DS) estão expostos nas **tabelas 4 e 5**. Analisando as áreas sob as curvas ROC, o melhor valor de corte, para determinação de  $FFR_{PW} \leq 0,80$ , foram  $ALM \leq 2,9$  mm<sup>2</sup> e  $DS \geq 50\%$ , respectivamente.

A análise das áreas sob as curvas ROC do IVUS<sub>FR</sub>, ALM e angiografia coronária, exposta na **Figura 9**, mostra que a IVUS<sub>FR</sub> apresenta a maior área sob a curva com 0,93 [IC 95%: 0,78 a 0,99]. A comparação das curvas ROC mostra que o IVUS<sub>FR</sub> teve melhor desempenho que a angiografia (diferença: 0,23 [IC 95%: 0,04 a 0,42],  $p = 0,015$ ). Não houve diferenças significativas entre ALM e angiografia (diferença: 0,12 [IC95%: -0,11 a 0,34],  $p = 0,32$ ), nem entre IVUS<sub>FR</sub> e ALM (diferença: 0,12 [IC95%: -0,11 a 0,34],  $p = 0,31$ ).

**Tabela 4 -** Desempenho diagnóstico da IVUS<sub>FR</sub>, área luminal mínima ao IVUS (ALM) e grau de estenose angiográfica (DS)

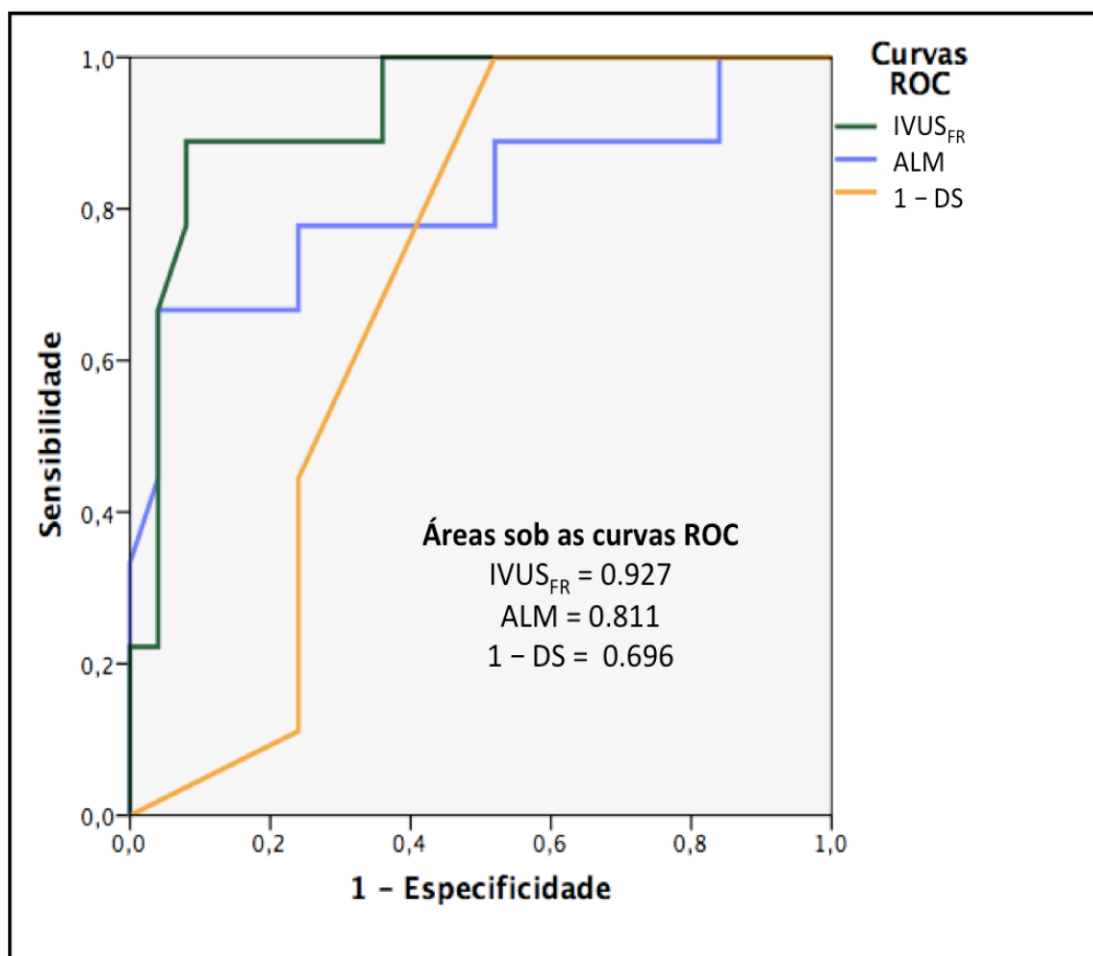
	IVUS <sub>FR</sub> ≤ 0.80	ALM ≤ 2.9mm <sup>2</sup>	DS ≥ 50%
Acurácia	91 (75-98)	81 (64-93)	74 (56-87)
Sensibilidade	89 (52-100)	67 (30-93)	100 (66-100)
Especificidade	92 (74-99)	96 (80-99)	48 (28-69)
VPP	80 (51-94)	86 (45-98)	41 (32-50)
VPN	96 (78-99)	89 (76-95)	100 (100-100)

Foram expressos os valores e seus respectivos intervalos de confiança de 95%; DS = grau de estenose angiográfica; IVUS<sub>FR</sub> = Reserva de fluxo fracionada computacional através do IVUS tridimensional; ALM= área luminal mínima ao IVUS; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

**Tabela 5 -** Perspectiva da performance diagnóstica do IVUS<sub>FR</sub> em relação à vários pontos de corte da área luminal mínima avaliada pelo IVUS (ALM) e do grau de estenose angiográfica (DS)

	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
IVUS <sub>FR</sub> ≤ 0,80	91 (82-100)	89 (68-100)	92 (81-100)	80 (55-100)	96 (89-100)
ALM <2,5 mm <sup>2</sup>	82 (70 - 95)	33 (03 - 64)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	81 (67 - 95)
ALM <3,0 mm <sup>2</sup>	82 (70 - 95)	67 (36 - 98)	88 (75 - 100)	67 (36 - 98)	88 (75 - 100)
ALM <3,5 mm <sup>2</sup>	71 (55 - 86)	78 (51 - 100)	68 (50 - 86)	47 (21 - 72)	90 (76 - 100)
ALM <4,0 mm <sup>2</sup>	59 (42 - 75)	89 (68 - 100)	48 (28 - 68)	38 (17 - 59)	92 (78 - 100)
ALM <4,5 mm <sup>2</sup>	47 (30 - 64)	60 (41 - 79)	11 (00 - 32)	65 (46 - 85)	09 (00 - 26)
DS ≥ 50%	62 (45 - 78)	100 (100 - 100)	48 (28 - 68)	41 (20 - 62)	100 (100 - 100)
DS ≥ 70%	59 (42 - 75)	11 (00 - 32)	76 (59 - 93)	14 (00 - 40)	70 (53 - 88)

DS = grau de estenose angiográfica; IVUS<sub>FR</sub> = Reserva de fluxo fracionada computacional através do IVUS tridimensional; ALM= área luminal mínima ao IVUS.



**Figura 9 -** Áreas sob as curvas ROC para predição de estenose coronária funcionalmente significativa. Áreas sob as curvas ROC do IVUS<sub>FR</sub> (verde), ALM (azul) e DS (amarelo) para detecção de  $FFR_{PW} \leq 0,80$ . IVUS<sub>FR</sub> = Reserva de fluxo fracionada computacional através do IVUS tridimensional; ALM= área luminal mínima ao IVUS; DS = grau de estenose angiográfica

#### 4.4 Custo computacional

Todas as simulações de CFD foram realizadas em clusters heterogêneos disponíveis no LNCC:

- Cluster INCT-MACC (<http://comcidis.lncc.br/tecnologias.php>) composto por 100 nós com 2 x Intel Xeon X5670 2.93GHz (6 cores), 36GB de RAM e 54 nós com 2 x Intel Xeon E5-2660 2.20GHz (8 cores), 64GB de RAM interconectados através do Infiniband QDR
- Cluster Santos Dumont (<http://sdumont.lncc.br>) consiste em 504 nós com 2 x CPU Intel Xeon E5-2695v2 2.4GHZ (12 cores), 64GB de RAM interconectados através de Infiniband FDR.

As simulações de CFD foram realizadas em regime de estado estacionário, mantendo as condições de contorno constantes no tempo, tempo simulado  $T = 0.25$  seg e  $\Delta t = 0.004 \pm 0.002$  seg. A discretização da malha assegura a precisão da solução numérica. O número médio de graus de liberdade por modelo computacional foi de  $1,7 \pm 0,7$  M, sendo as simulações computacionais realizadas no supercomputador Santos Dumont. A mediana do tempo de simulação foi de 1,2 horas (0,6 horas – 4,7 horas), usando  $616 \pm 270$  tarefas computacionais.

Foi consumido tempo adicional durante o processamento de imagens e construção dos modelos 3D coronários à partir do IVUS (segmentação, reconstrução e geração final da malha utilizada nas simulações de fluxo).



Portanto, utilizando supercomputadores e engenheiros especialistas, foram consumidas aproximadamente 9,1 horas (7,9 horas – 12 horas) por vaso estudado.

## **Discussão**

---

## 5 DISCUSSÃO

A principal contribuição dessa tese foi que o processamento do IVUS<sub>FR</sub> fornece informações funcionais sobre lesões coronárias, de forma confiável, inferidos a partir de dados anatômicos derivados do IVUS. Quando aplicada em uma população desafiadora, basicamente composta de pacientes com estenoses intermediárias, o IVUS<sub>FR</sub> mostrou um excelente desempenho diagnóstico na estimativa dos resultados do tradicional FFR<sub>PW</sub>. Em relação a detecção de lesões limitantes de fluxo (FFR<sub>PW</sub> ≤ 0.80), comparando-se com a ALM ao IVUS e com a coronariografia, temos que o novo IVUS<sub>FR</sub> obteve o melhor desempenho, com uma acurácia, sensibilidade e especificidade de 91, 89 e 92%, respectivamente.

O tamanho do lúmen arterial é um importante determinante da resistência ao fluxo em vasos coronários. Portanto, a delineação precisa do lúmen é uma característica central para qualquer modalidade de imagem que pretenda investigar o significado funcional das estenoses coronarianas através de CFD. Trabalhos anteriores usaram anatomia para estimar FFR a partir da CCTA<sup>52</sup>. Apesar de resultados promissores, aspectos como o tamanho do lúmen subdimensionado, menor resolução de imagem, bem como o efeito brilhante do cálcio e dos stents, podem diminuir a acurácia da CCTA e conseqüentemente a precisão da estimação de fluxo à partir dela. Outrossim, a angiografia coronária invasiva, que tem maior resolução espacial do que a CCTA, foi utilizada para simular FFR, com bons resultados em casos selecionados<sup>53</sup>. No entanto, a

angiografia convencional só fornece algumas imagens planares, o que é uma limitação relevante em lesões excêntricas ou ambíguas, podendo restringir a sua utilização na prática clínica. É importante ressaltar que as lesões excêntricas ou ambíguas (também chamadas de “lesões de difícil quantificação angiográfica”) são as que mais se beneficiam da investigação adicional com métodos complementares tradicionais como FFR ou IVUS. Neste contexto, os métodos de imagem intravascular, que são conhecidos por fornecer uma segmentação precisa do lúmen arterial, se destacam como candidatos para oferecer imagens de boa qualidade para estimativas computacionais do fluxo coronário. Consequentemente, um estudo recente usando FFR computacional baseado em OCT resultou em uma acurácia global de 88,0% na detecção de lesões limitantes de fluxo, exclusivas do território da artéria descendente anterior <sup>21</sup>.

A ultrassonografia intracoronária tem sido amplamente utilizada nas últimas décadas em laboratórios de cateterismo e atualmente é uma ferramenta complementar familiar para intervencionistas em todo o mundo. Esta ferramenta não requer o uso do contraste iodado para aquisição e formação da imagem <sup>18</sup>, fornece uma estimativa correta da carga aterosclerótica e, quando usado para orientar intervenções coronarianas complexas, melhora o prognóstico a médio e longo prazo <sup>54</sup>. Contudo, tentativas anteriores falharam ao usar IVUS para estimar o significado funcional das lesões coronárias <sup>55</sup>. De forma geral, esses estudos utilizam uma abordagem de “análise de único parâmetro”, onde se buscava correlacionar a limitação de fluxo aferida por FFR com algum parâmetro anatômico isolado (por exemplo, ALM, diâmetro mínimo do lúmen ou comprimento das lesões). Essa metodologia simplista foi

amplamente mostrada como inadequada em vários estudos, sendo incapaz de estimar gravidade ou inferir como se comporta o fluxo coronário. Briguori et al. observou que utilizando parâmetros de forma isolada (ALM  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>, diâmetro luminal mínimo  $\leq 1,8$  mm, comprimento da lesão  $> 10$  mm, porcentagem da área de estenose  $> 70\%$ ), havia pobre relação com os resultados da FFR<sub>PW</sub>, com melhora da especificidade quando se analisava conjuntamente os parâmetros <sup>56</sup>. Em consonância, nossos resultados também não mostraram que a ALM é um bom substituto para FFR<sub>PW</sub>.

Takagi et al. descobriram que o IVUS, através da ALM, geralmente sugeria uma estenose mais crítica do que a angiografia <sup>57</sup>. Este aspecto visual pode representar estímulo para implante de stent, podendo ser um problema para a maioria dos intervencionistas. O IVUS mostra o vaso e a obstrução causada pela placa aterosclerótica, assim como extensão da doença e comprometimento de ramos ao passo que a FFR infere fluxo coronário e o efeito neste das várias lesões sequenciais. Ambas as ferramentas fornecem informações totalmente diferentes, porém igualmente relevantes e extremamente úteis. Tanto o FFR quanto o IVUS, se utilizados na prática diária de um cardiologista intervencionista, demonstram as limitações da angiografia convencional para o diagnóstico, mas também durante o tratamento. Neste ponto específico da intervenção coronária percutânea, o IVUS leva inúmeras vantagens em relação a FFR, permitindo escolha da melhor estratégia terapêutica (por exemplo, escolha do tamanho dos balões e stents, uso de técnicas ateroablativas ou balões cortadores em lesões calcificadas, uso de técnica de bifurcação conforme extensão da lesão e comprometimento de

ramos) e monitorização dos resultados. Em ICP, o IVUS impacta o prognóstico, se associando a melhora de sobrevida e melhores desfechos cardiovasculares em cenários anatômicos específicos (por exemplo, angioplastia do tronco da coronária esquerda). Desta forma, é natural associarmos o IVUS ao tratamento e a FFR ao diagnóstico.

Portanto, o método computacional  $IVUS_{FR}$ , apresentado nesta dissertação, enriquece a capacidade diagnóstica do IVUS, fornecendo um novo recurso capaz de adicionar informações funcionais a um método de imagem puramente morfológico, permanecendo como ferramenta útil para guiar intervenções coronárias percutâneas.

Além da precisão dos dados anatômicos fornecidos pelo método de imagem, as simulações clássicas através de técnicas de CFD visando a predição de FFR dependem fortemente dos critérios para definir as condições de contorno. Trabalhos anteriores com tomografia computadorizada assumiram que o fluxo coronário se relaciona com a massa ventricular irrigada e que a microcirculação reage previsivelmente durante hiperemia máxima.<sup>50</sup> Outro estudo prévio que estimou FFR através da coronariografia, usou a medida do fluxo hiperêmico através do “TIMI Frame Count” analisando as diversas projeções angiográficas durante a hiperemia.<sup>51</sup> Em vez disso, empregamos uma estratégia fixa, para caracterizar as condições de contorno, dependentes do território coronariano, artéria alvo e padrão de dominância da circulação coronariana. Os parâmetros utilizados no presente trabalho têm em comum o fato de serem capturados de forma fácil e imediata, sem necessidade de análises derivadas e adicionais. Esta abordagem pragmática será de grande valor em

etapas futuras quando o  $IVUS_{FR}$  for utilizado como ferramenta complementar na prática clínica.

O pequeno tamanho da amostra e a prevalência relativamente baixa de  $FFR_{PW} \leq 0,80$  representam limitações inerentes ao nosso estudo. No entanto, o presente trabalho teve como objetivo ser uma pesquisa de validação, com o objetivo principal de, pela primeira vez, testar cegamente o desempenho de um novo algoritmo para estimar FFR a partir do IVUS. Claramente, do ponto de vista prático, o custo computacional e a necessidade de uma interação por especialistas durante a segmentação da imagem e a geração da malha devem ser reduzidos ao mínimo, para efetivamente trazer o  $IVUS_{FR}$  como ferramenta online no laboratório de hemodinâmica. No entanto, devemos enfatizar que o objetivo principal deste estudo não era criar uma ferramenta clínica para ser imediatamente aplicada nos cuidados de rotina dos pacientes coronariopatas, porém, demonstrar o conceito de que a FFR pode ser consistentemente estimada através de imagens do IVUS. A partir dessa validação, os esforços futuros devem se concentrar no aprimoramento e otimização computacional, visando transformar o método em uma ferramenta pronta para uso clínico.

### **5.1 Exemplo de casos incluídos no estudo**

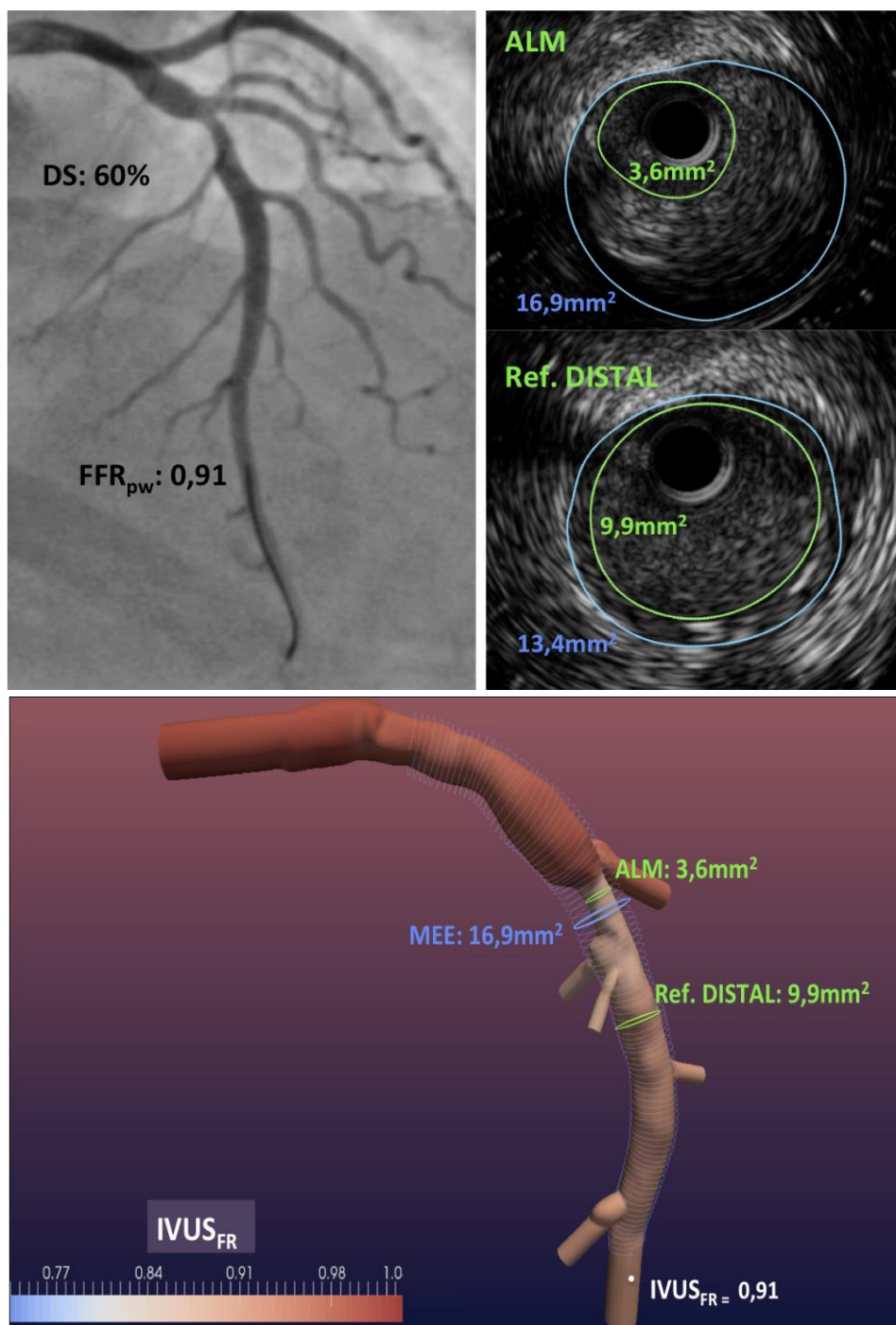
A fim de demonstrar a aplicabilidade prática do novo método exposto e contextualizando a nova informação funcional trazida por este valioso método anatômico, descrevemos exemplos de dois casos incluídos no estudo (**Figuras 10 e 11**).

### 5.1.1 Caso sem limitação de fluxo coronário

Mulher, 61 anos, com antecedentes de dislipidemia e doença do refluxo gastroesofágico. Referia queixa de dor epigástrica associada por vezes aos esforços, mas também à posição deitada, sendo mais frequente a noite. Avaliada com CCTA que revelou estenose moderada à importante em terço médio da artéria DA. Foi encaminhada para cateterismo cardíaco que confirmou lesão obstrutiva intermediária (60-70%) em artéria DA, sendo realizada avaliação com IVUS com achados que poderiam sugerir angioplastia: área luminal mínima – ALM = 3,6 mm<sup>2</sup>; carga de placa = 79%; referência proximal sadia = 17 mm<sup>2</sup>; referência distal sadia = 9,9 mm<sup>2</sup>. Devido à característica atípica dos sintomas, complementada avaliação com FFR<sub>PW</sub>, cujo resultado se contrapôs a realização de angioplastia (FFR<sub>PW</sub> para avaliação de artéria DA = 0,91, hiperemia máxima induzida com 1200 mcg de adenosina ic, a paciente apresentou mal estar e hipotensão no momento da administração da droga). Optado por tratamento clínico para doença coronária, sendo intensificado tratamento para doença do refluxo gastroesofágico com melhora dos sintomas, conforme relato de prontuário eletrônico.

De forma anonimizada e com o valor da FFR<sub>PW</sub> não informado, os dados da angiografia, ECG e IVUS foram enviados para o LNCC, sendo usados para construção do modelo 3D IVUS e obtenção da malha de IVUS<sub>FR</sub>. Nesse caso, apesar de ALM de 3,6 mm<sup>2</sup> e marcante remodelamento positivo, o valor da IVUS<sub>FR</sub> foi de 0,91, semelhante ao resultado da FFR<sub>PW</sub>.



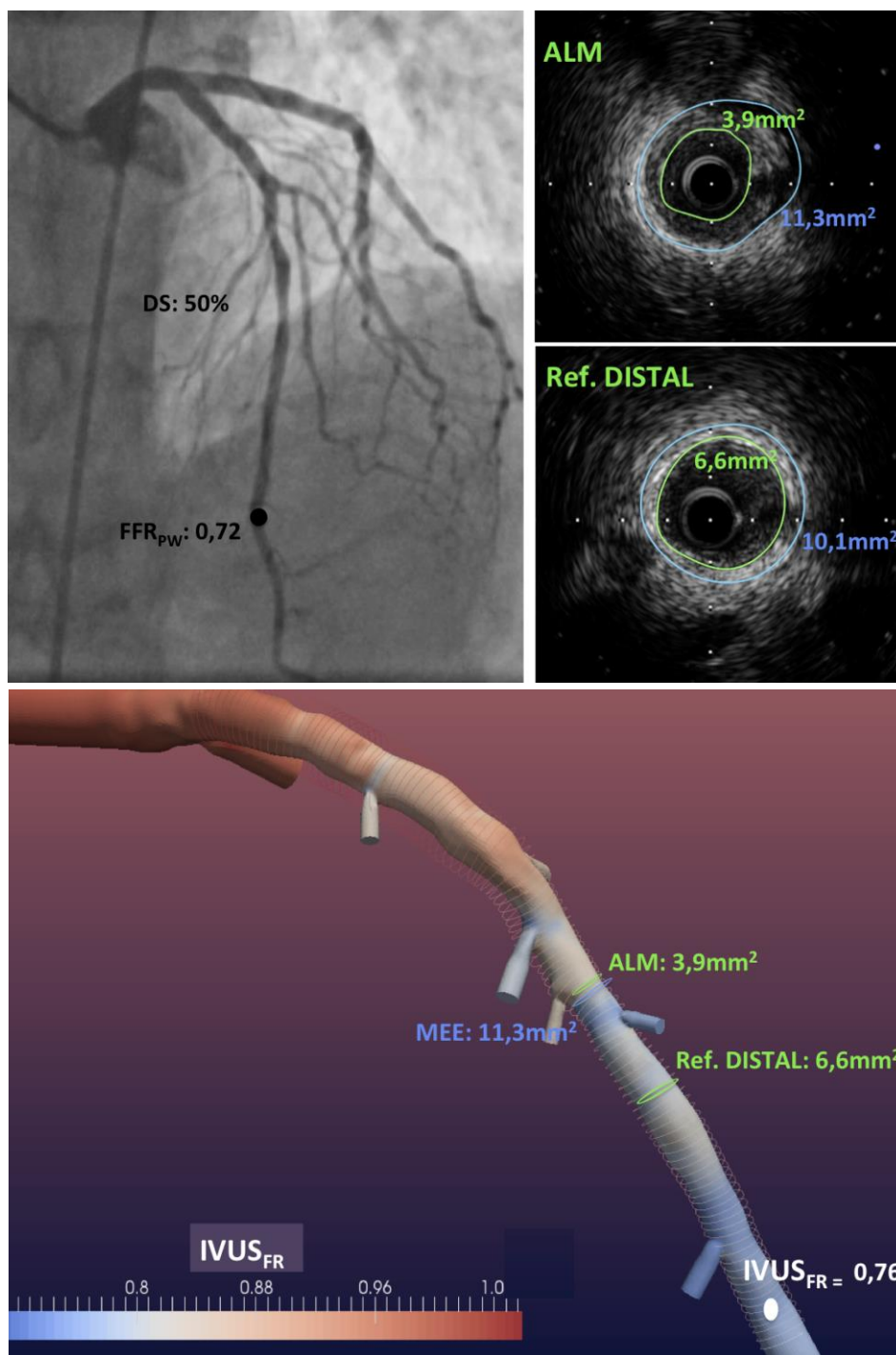


**Figura 10** - Exemplo de caso sem limitação de fluxo coronário. Na região superior, observa-se angiografia coronária com lesão intermediária em terço médio da artéria DA, sendo representadas a medida da  $FFR_{pw}$  e o grau de estenose angiográfica (DS). Observa-se também cortes transversais do IVUS, com as respectivas áreas, em  $mm^2$ , do lúmen (verde) e da MEE (azul). Ao passo que ALM significa área mínima do lúmen, Ref DISTAL significa corte transversal do segmento de referência distal. Na região inferior, observamos o modelo 3D IVUS, sendo topografadas as áreas transversais; e a malha do  $IVUS_{FR}$  com medida expressa em escala por todo o trajeto do vaso (escala da  $IVUS_{FR}$  variando de 0,65 – azul a 1,0 – vermelho)

### 5.2.2 Caso com limitação de fluxo coronário

Homem, 69 anos, hipertenso, dislipidêmico, com queixa de dor precordial por vezes relacionadas aos esforços e com irradiação para membro superior esquerdo. Realizou teste ergométrico submáximo negativo para isquemia miocárdica e CCTA que revelou lesão de 50% em porção média de artéria DA. Foi encaminhado para cateterismo cardíaco que mostrou lesão obstrutiva intermediária em porção média de artéria DA, sendo complementada avaliação com IVUS com achados de doença aterosclerótica difusa com maior estenose em porção média: ALM = 3,9 mm<sup>2</sup> com carga de placa = 65%; referência distal = 6,6 mm<sup>2</sup> com carga de placa = 35%. Os achados do IVUS poderiam sugerir manter tratamento clínico para DAC, sendo optado por investigação com FFR<sub>PW</sub> devido ao quadro anginoso do paciente a despeito de teste ergométrico negativo e lesões intermediárias na angiografia, confirmadas no IVUS que também revelou doença aterosclerótica difusa. Após indução de hiperemia miocárdica máxima com 1200 mcg de adenosina, foi aferida FFR<sub>PW</sub> em artéria DA = 0,72. Foi indicada angioplastia, guiada por IVUS, no terço médio da artéria DA. Nesse caso, o IVUS foi particularmente importante devido a presença de doença difusa na artéria DA, proporcionando "target zone" ótimo para implante de stent, melhor dimensionamento da endoprótese devido à presença de lesão com remodelamento negativo (risco de perfuração coronária), além de monitorar possíveis complicações como dissecação de bordas de stent (mais frequentes em pacientes com doença aterosclerótica difusa). O paciente estava assintomático em registro de consulta cardiológica ambulatorial após 6 meses.

De forma anonimizada e com o valor da  $FFR_{PW}$  não informado, os dados da angiografia, ECG e IVUS foram enviados ao LNCC, sendo usados para construção do modelo 3D IVUS e obtenção da malha de  $IVUS_{FR}$ . Através do pareamento com a posição da corda da  $FFR_{PW}$ , obtivemos o resultado da  $IVUS_{FR}$  da artéria DA = 0,76, sugerindo isquemia no respectivo vaso.



**Figura 11** - Exemplo de caso com limitação de fluxo coronário. Na região superior, observa-se angiografia coronária com lesão intermediária em terço médio da artéria DA, sendo representadas a medida da  $FFR_{PW}$  e DS. Observa-se também cortes transversais do IVUS, com as respectivas áreas do lúmen (verde) e da MEE (azul) em  $mm^2$ . Na região inferior, observamos o modelo 3D IVUS, sendo topografadas as áreas transversais; e a malha do  $IVUS_{FR}$  com medida expressa em escala por todo o trajeto do vaso (escala da  $IVUS_{FR}$  variando de 0,65 - azul a 1,0 - vermelho). Demais siglas e legendas conforme descrito na figura 10

A análise do cateterismo cardíaco associado aos parâmetros ultrassonográficos de doença difusa, remodelamento negativo e área luminal mínima pouco reduzida ( $3,9 \text{ mm}^2$ ) para o diâmetro do vaso e localização da lesão, poderiam sugerir não intervenção. Devido a presença de sintomas, a  $\text{FFR}_{\text{PW}}$  foi realizada e demonstrou isquemia, sendo indicada angioplastia. Para o tratamento, o IVUS foi fundamental auxiliando na estratégia da intervenção e monitorando resultados. Processamento posterior da  $\text{FFR}_{\text{IVUS}}$  também sugeriu isquemia, se correlacionando bem com a  $\text{FFR}_{\text{PW}}$ . Nesse caso, a CFD agregou às informações anatômicas do IVUS, parâmetros de fluxo coronário regional, auxiliando no diagnóstico preciso.

**Conclusões**

---

## 6 CONCLUSÕES

O intercâmbio científico entre engenharia, informática e medicina permitiu o desenvolvimento de novo método, chamado de IVUS<sub>FR</sub>, capaz de prever FFR a partir das imagens do ultrassom intracoronário.

O processamento computacional do IVUS<sub>FR</sub> permite a avaliação funcional das estenoses coronárias de forma acurada, enriquecendo as informações anatômicas do IVUS.

## **Referências**

---



## 7 REFERÊNCIAS

1. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
2. Task Force Members, 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;34:2949-3003.
3. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-300.
4. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-42.
5. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-8.

6. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Walsh CL, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998;82:423-8.
7. 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;49:2105-11.
8. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation.* 1999;100:256-61.
9. 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;89:1013-22.
10. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995; 92:3183-93.
11. 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;56:177-84.

12. Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2017-31.
13. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation.* 1994;89:2570-7.
14. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, Gorge G, Haude M, Baumgart D, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart.* 1999;81:621-7.
15. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:832-8.
16. Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, Scotti V, Balduini A, Curti M, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. *Int J Cardiol.* 2013;170:54-63.
17. Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G, Neumann FJ, Rinaldi MJ, Metzger DC, et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation.* 2014;129:463-70.

18. Mariani J Jr, Guedes C, Soares P, Zalc S, Campos CM, Lopes AC, et al. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* 2014;7:1287-93.
19. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, Mintz GS, Kim WJ, Park DW, et al. Validation of intravascular ultrasound-derived parameters with fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:65-71.
20. 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;10:574-83.
21. Ha J, Kim JS, Lim J, Kim G, Lee S, Lee JS, et al. Assessing computational fractional flow reserve from optical coherence tomography in patients with intermediate coronary stenosis in the left anterior descending artery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9 (8). pii: e003613.
22. Carrizo S, Xie X, Peinado-Peinado R, Sánchez-Recalde A, Jiménez-Valero S, Galeote-Garcia G, Moreno R. Functional assessment of coronary artery disease by intravascular ultrasound and computational fluid dynamics simulation. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:645 e1-4.
23. Slager CJ, Wentzel JJ, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, Krams R, et al. True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and IVUS (ANGUS) and its quantitative validation. *Circulation.* 2000;102:511-6.

24. Siogkas PK, Athanasiou LS, Sakellarios AI, Stefanou KA, Exarchos TP, Papafaklis MI, et al. Validation study of a 3D-QCA coronary reconstruction method using a hybrid intravascular ultrasound and angiography reconstruction method and patient-specific Fractional Flow Reserve data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015;2015:973-6.
25. Bezerra CG, Maso Talou GD, Bulant CA, Falcão BAA, Mariani J, Blanco PJ, Feijóo RA, Lemos PA. Three-dimensional reconstruction of coronary arteries based on the integration of intravascular ultrasound and conventional angiography. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2015;2:134-8.
26. Maso Talou GD, Larrabide I, Blanco PJ, Bezerra CG, Lemos PA, Feijóo RA. Improving Cardiac Phase Extraction in IVUS Studies by Integration of Gating Methods. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015;62:2867-77.
27. Maso Talou GD, Blanco PJ, Larrabide I, Guedes Bezerra C, Lemos PA, Feijóo RA. Registration Methods for IVUS: Transversal and Longitudinal Transducer Motion Compensation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64:890-903.
28. Maso Talou GD. IVUS images segmentation driven by active contours and spatio-temporal reconstruction of the coronary vessels aided by angiographies [Master's thesis]: National Laboratory of Scientific Computing; 2013.
29. Bulant CB, Blanco PJ; Maso Talou GD; Guedes Bezerra C; Lemos PA; Feijóo RA. A head-to-head comparison between CCTA- and IVUS-derived coronary blood flow models. *J Biomech.* 2017;51:65-76.

30. Bezerra C, Talou G, Bulant C, Mariani J, Pinton FA, Falcão B, Antonio Filho, Feijóo R, Lemos P. Head-to-head comparison between coronary computed tomography angiography (CCTA) and intravascular ultrasound (IVUS) tridimensional models: a geometric point of view. Twenty-Eighth Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) – Abstracts. Washington, DC: Journal of the American College of Cardiology. 2016:B232.
31. Bezerra C, Maso Talou G, Mariani J, Falcão B, Pinton FA, Feijóo R, Antonio Filho, Lemos P. Coronary computed tomography angiography (CCTA) blood flow model, how we can improve it? Insights based on comparison with intravascular ultrasound (IVUS) tridimensional model. Twenty-Eighth Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) – Abstracts. Washington, DC: Journal of the American College of Cardiology. 2016:B216.
32. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. 1999;33:800-5.
33. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev*. 1955;35:123-9.
34. Sakamoto S, Takahashi S, Coskun AU, Papafaklis MI, Takahashi A, Saito S, et al. Relation of distribution of coronary blood flow volume to coronary artery dominance. *Am J Cardiol*. 2013;111:1420-4.
35. Auriti A, Loiaconi V, Pristipino C, Leonardi Cattolica FS, Cini R, Guido V, et al. Recovery of distal coronary flow reserve in LAD and LCx after Y-Graft intervention assessed by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:34.

36. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, Kolli S, Mousavi N, Foster CR, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:900-9.
37. Auriti A, Pristipino C, Cianfrocca C, Granatelli A, Guido V, Pelliccia F, et al. Distal left circumflex coronary artery flow reserve recorded by transthoracic Doppler echocardiography: a comparison with Doppler-wire. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:22.
38. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Sekine T, Himi T, et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:121.
39. Kakuta K, Dohi K, Yamada T, Yamanaka T, Kawamura M, Nakamori S, et al. Detection of coronary artery disease using coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography versus multidetector computed tomography coronary angiography: influence of calcium score. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:775-85.
40. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:193-202.
41. Casella G, Leibig M, Schiele TM, Schrepf R, Seelig V, Stempfle HU, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J*. 2004;148:590-5.

- 
42. Sandhu PS, Kaul U, Gupta RK, Ghose T. Fractional flow reserve: intracoronary versus intravenous adenosine induced maximal coronary hyperemia. *Indian Heart J.* 2013;65:147-51.
43. Leone AM, Porto I, De Caterina AR, Basile E, Aurelio A, Gardi A, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv.* 2012;5:402-8.
44. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, Fitzgerald PJ, Cohen DJ, Tuzcu EM, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J.* 2000;140:651-7.
45. Blanco PJ, de Queiroz RA, Feijoo RA. A computational approach to generate concurrent arterial networks in vascular territories. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2013;29:601-14.
46. West GB, Brown JH, Enquist BJ. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science.* 1997;276:122-6.
47. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser 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;55:2816-21.
48. Altman DG, Bland JM. Comparison of methods of measuring blood pressure. *J Epidemiol Community Health.* 1986;40:274-7.



49. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
50. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2233-41.
51. 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;7:768-77.
52. Tan XW, Zheng Q, Shi L, Gao F, Allen JC Jr, Coenen A, et al. Combined diagnostic performance of coronary computed tomography angiography and computed tomography derived fractional flow reserve for the evaluation of myocardial ischemia: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:100-106.
53. Trobs M, Achenbach S, Rother J, Redel T, Scheuering M, Winneberger D, et al. Comparison of fractional flow reserve based on computational fluid dynamics modeling using coronary angiographic vessel morphology versus invasively measured fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2016;117:29-35.
54. Bavishi C, Sardar P, Chatterjee S, Khan AR, Shah A, Ather S, et al. Intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided drug-eluting stent implantation in complex coronary lesions: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2017;185:26-34.

55. Waksman R, Legutko J, Singh J, Orlando Q, Marso S, Schloss T, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:917-23.
56. Briguori C, Anzuini A, Airoidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2001;87:136-141.
57. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation*. 1999;100(3):250-255.

## **Apêndices**

---

## **8 ATIVIDADE ACADÊMICA RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DA TESE**

### **8.1 Prêmios e Palestras**

- 1. Prêmio Jovem Investigador "Josef Feher" - Melhor Tema Livre Oral (primeiro lugar), Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – SOCESP - 2017.**

**Bezerra CG**, Pinton FA, Falcão BAA, Mariani Junior J, Bulant CA, Esteves A, Blanco PJ, Lemos PA. Reserva de fluxo fracionada através de ultrassom intracoronário tridimensional: desenvolvimento de um algoritmo computacional de fusão entre anatomia e fisiologia. XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017, São Paulo.

- 2. Melhor Tema Livre Oral (primeiro lugar) em Cardiopatias Adquiridas e Estruturais do Congresso Brasileiro de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista - 2017.**

**Bezerra CG**, Blanco PJ, Pinton FA, Bulant CA, Talou GDM, Mariani Jr J, Falcao BAA, Esteves Filho A, Kajita LJ, Lemos PA. OR-003002 Reserva de fluxo fracionada através de ultrassom intracoronário tridimensional: desenvolvimento de um algoritmo computacional de fusão entre anatomia e fisiologia. In: Congresso SBHCI 2017, 2017, Natal. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2017;25(Suppl 1):S1-S11. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. v. 25. p. 7-7.

**3. Convidado como palestrante de congresso internacional “29th Annual Scientific Symposium of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics - TCT 2017, Denver CO, USA”.**

Palestrante: **CRISTIANO GUEDES BEZERRA**. Tema: “Computational fractional flow reserve derived from 3-D IVUS: A new algorithm of fusion between anatomy and physiology”. Sessão: Interventional Innovation I: Emerging Devices and Technological Concept; Moderators: Bernard De Bruyne, Evelyn S. Regar; Discussants: Ziad A. Ali, William F. Fearon, Farouc Jaffer, Giora Weisz. Palestra apresentada em 30 de outubro de 2017 no Colorado Convention Center, Denver, CO, USA.

**8.2 Trabalhos apresentados em congresso e publicados em anais**

1. **Bezerra CG**, Pinton FA, Falcão BAA, Mariani JR J, Bulant CA, Talou GM, Esteves Filho A, Blanco PJ, Lemos PA. TCT 72 -Computational fractional flow reserve derived from three-dimensional intravascular ultrasound: a new algorithm of fusion between anatomy and physiology, in *Twenty-ninth Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)-Abstracts*. Oral Abstract Session 11B: Physiologic Lesion Assessment: New Indices. Oral presentation in 31th October, 2017; Denver, CO – USA. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 70, No. 18, Suppl B, 2017: p. B31.
2. **Bezerra CG**, Pinton FA, Falcao BAA, Mariani Junior J, Bulant CA, Esteves AJ, Blanco PJ, Lemos PA. Reserva de fluxo fracionada através de

- ultrassom intracoronário tridimensional: desenvolvimento de um algoritmo computacional de fusão entre anatomia e fisiologia. In: XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017, São Paulo. Anais do XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017.
3. **Guedes Bezerra C**, Blanco PJ, Pinton FA, Falcao BAA, Mariani Junior J, Bulant CA, Maso Talou GD, Esteves A, Lemos PA. Comparação geométrica entre modelos tridimensionais coronários obtidos por tomografia computadorizada (CT) e ultrassom intracoronário (IVUS): impacto na simulação de fluxo. In: XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017, São Paulo. Anais do XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2017.
  4. Maso Talou GD, Blanco PJ, **Guedes Bezerra C**, Lemos PA, Feijóo RA. Mechanical characterization of arterial walls based on IVUS studies. In: CILAMCE 2017, Congresso IberoLatino-Americano de Métodos Computacionais em Engenharia, 2017, Florianópolis. Anais do CILAMCE 2017, Congresso IberoLatino-Americano de Métodos Computacionais em Engenharia, 2017.
  5. **Bezerra CG**, Blanco PJ, Pinton FA, Bulant CA, Talou GDM, Mariani Jr J, Falcao BAA, Esteves Filho A, Kajita LJ, Lemos PA. OR-003002 Reserva de fluxo fracionada através de ultrassom intracoronário tridimensional: desenvolvimento de um algoritmo computacional de fusão entre anatomia e fisiologia. In: Congresso SBHCI 2017, 2017, Natal. Rev Bras

Cardiol Invasiva. 2017;25(Suppl 1):S1-S11. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. v. 25. p. 7-7.

6. **Bezerra C**, Maso Talou G, Bulant C, Mariani J, Pinton FA, Falcão B, Antônio Filho, Feijóo R, Lemos P. *Head- to-head comparison between coronary computed tomography angiography (CCTA) and intravascular ultrasound (IVUS) tridimensional models: a geometric point of view*, in *Twenty-Eighth Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)-Abstracts*. 2016, Journal of the American College of Cardiology: Washington, DC. p. B232.
7. **Bezerra C**, Bulant C, Maso Talou G, Mariani J, Falcão B, Pinton FA, Feijóo r, Antonio Filho, Lemos P. *Coronary computed tomography angiography (CCTA) blood flow model, how we can improve it? Insights based on comparison with intravascular ultrasound (IVUS) tridimensional model.*, in *Twenty-Eighth Annual Symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)-Abstracts*. 2016, Journal of the American College of Cardiology: Washington, DC. p. B216.
8. **Bezerra CG**, Mariani JR J, Falcao BAA, Pinton FA, Talou GDM, Bulant CA, Blanco PJ, Feijóo RA, Esteves Filho A, Lemos PA. Reserva de fluxo fracionada computacional obtida a partir do ultrassom intracoronário e a partir da angiotomografia de coronárias: fase piloto de validação frente à FFR convencional. In: Congresso SOLACI/SBHCI 2016, 2016, Rio de Janeiro - RJ. Resumo dos temas livres aprovados no Congresso

SOLACI/SBHCI 2016. São Paulo: Rev Bras Cardiol Invasiva, 2016. v. 24. p. 1-90.

9. **Bezerra CG**, Falcao BAA, Talou GM, Bulant CA, Blanco P, Feijóo RA, Mariani Jr J, Lemos PA. Reconstrução tridimensional de artérias coronárias à partir da integração do ultrassom intracoronário e da angiografia convencional: fase piloto de validação com a angiotomografia de coronárias. In: Congresso SOLACI/SBHCI 2015, 2015, Brasília - DF. Resumo dos temas livres aprovados no Congresso SOLACI/SBHCI 2015. São Paulo: Rev Bras Cardiol Invasiva. 2015;23:42-42.
10. Maso Talou GD, Bulant CA, Blanco PJ, Larrabide I, **Guedes Bezerra C**, Lemos PA, Feijóo RA. Detailed 3D reconstruction and geometrical characterization of coronary arteries from IVUS-AX studies. In: MACI 2015, V Congreso de Matemática Aplicada, Computacional e Industrial, 2015, Tandil. Anales del MACI 2015, V Congreso de Matemática Aplicada, Computacional e Industrial, 2015.
11. Maso Talou GD, Blanco PJ, Larrabide I, **Guedes Bezerra C**, Lemos PA, Feijóo RA. Combining transversal and longitudinal registration in IVUS studies. In: MICCAI 2015, International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, 2015, Munique. Proceedings of the MICCAI 2015, International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, 2015.



12. Maso Talou GD, Blanco PJ, Larrabide I, **Guedes Bezerra C**, Lemos PA, Feijóo RA. Detailed reconstruction for coronary arteries integrating angiographies and IVUS studies. In: WIM 2014, Workshop de Informática Médica, 2014, Brasília. Anais do WIM 2014, Workshop de Informática Médica, 2014.

### **8.3 Trabalhos publicados ou enviados para publicação**

1. **Bezerra C**, Bulant C, Maso-Talou G, Mariani Jr J, Pinton F, Falcão B, Franken M, Esteves Filho A, Kalil-Filho R, Feijóo R, Kajita AH, Garcia-Garcia H, Blanco P, Lemos P. Coronary fractional flow reserve derived from intravascular ultrasound imaging: validation of a computational method of fusion between anatomy and physiology. J Am Coll Cardiol Intv. 2018. Submetido para J Am Coll Cardiol Intv 2018.
2. Bulant CA, Blanco PJ, Clause A, **Bezerra C**, Lima TP, Ávila LFR, Lemos PA, Feijóo RA. Thermodynamic analogies for the characterization of 3D human coronary arteries. Biomedical Signal Processing and Control. 2018;40:163-170.
3. Bulant CA, Blanco PJ, Pereira A, Lima TP, Assunção AN, Liberato G, **Bezerra CG**, Parga JR, Ávila LF, Feijóo RA, Lemos PA. On the search of arterial geometry heritability. International Journal of Cardiology (Print). 2016;221:1013-1021.

4. Bulant CB, Blanco PJ, Maso Talou GD, **Guedes Bezerra C**, Lemos PA, Feijóo RA. *A head-to-head comparison between CCTA- and IVUS-derived coronary blood flow models*. Journal of Biomechanics, 2016.
5. Talou GM, Blanco PJ, Larrabide I, **Bezerra CG**, Lemos PA, Feijóo RA. *Registration Methods for IVUS: Transversal and Longitudinal Transducer Motion Compensation*. IEEE Trans Biomed Eng, 2016.
6. **Bezerra CG**, Maso Talou GD, Bulant CA, Falcão BAA, Mariani J, Blanco PJ, Feijóo RA, Lemos PA. *Three-dimensional reconstruction of coronary arteries based on the integration of intravascular ultrasound and conventional angiography*. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2015;2(23):134-138.
7. Talou GDM, Larrabide I, Blanco PJ, **Bezerra CG**, Lemos PA, Feijóo RA. *Improving Cardiac Phase Extraction in IVUS Studies by Integration of Gating Methods*. IEEE Trans Biomed Eng, 2015;62(12): 2867-77.