

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LUCIANO DE MOURA SANTOS

Razão de fluxo quantitativo (QFR) na avaliação do significado funcional de estenoses de artérias coronárias: análise comparativa com a cintilografia de perfusão miocárdica

São Paulo

2023



LUCIANO DE MOURA SANTOS

Razão de fluxo quantitativo (QFR) na avaliação do significado funcional de estenoses de artérias coronárias: análise comparativa com a cintilografia de perfusão miocárdica

Versão Original

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. Alexandre Antônio Cunha
Abizaid

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Luciano de Moura

Razão de fluxo quantitativo (QFR) na avaliação do significado funcional de estenoses de artérias coronárias : análise comparativa com a cintilografia de perfusão miocárdica / Luciano de Moura Santos. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Alexandre Antônio Cunha Abizaid.

Descritores: 1.Razão de fluxo quantitativo
2.Cintilografia de perfusão miocárdica 3.Doença da artéria coronariana 4.Angiografia coronária
5.Isquemia miocárdica

USP/FM/DBD-158/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Ao meu avô, João de Moura Santos (in memoriam),
inspiração para tornar-me médico.*

*Aos meus pais Silvani de Sousa Moura Santos e José
Horácio de Moura Santos, que não mediram esforços para que eu
alcançasse a minha formação; e aos meus tios, Ismênia de Moura Santos
Albano e Alfredo Leopoldo Albano, que me acolheram como filho por
gratos dez anos da minha vida.*

*A minha esposa, Letícia da Fonseca Guimarães Santos, e a
meus filhos, Isabela, Rafael e Luciana. Vocês dão sentido ao meu trabalho,
aos meus estudos e à própria vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, meu primeiro orientador nesta tese de doutorado, pelo total comprometimento com o trabalho desta pesquisa, pela disponibilidade ímpar para todas as discussões, pela força do exemplo e pela amizade.

Ao Professor Doutor Alexandre Antônio Cunha Abizaid, pela liderança, pelos ensinamentos e pelo fino trato desde a residência médica no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

À Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, pela agradável convivência desde os tempos da Universidade de Brasília, brilhantismo e por abrir as portas da pós-graduação da Universidade de São Paulo para mim.

Ao Instituto de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo acolhimento e por toda a grandiosidade que pude vivenciar.

A todos os professores das disciplinas cursadas na pós-graduação que contribuíram para o meu desenvolvimento.

À Patrícia Gomes Pereira, por me auxiliar no início da pós-graduação, facilitando, diversas vezes, meu trabalho de pesquisa. Ao Sr. Jonatha e à Sra. Cheli, pelo auxílio no banco de dados.

A toda a comissão de pós-graduação da Universidade de São Paulo.

A todos os funcionários do Setor de Informática, sempre muito prestativos.

“Nada lhe posso dar que já não exista em você mesmo. Não posso
lhe abrir outro mundo de imagens, além daquele que há em sua
própria alma. Nada lhe posso dar a não ser a oportunidade, o
impulso, a chave. Eu o ajudarei a tornar visível o seu próprio mundo,
e isso é tudo.”

Hermann Hesse

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Santos LM. *Razão de fluxo quantitativo (QFR) na avaliação do significado funcional de estenoses de artérias coronárias: análise comparativa com a cintilografia de perfusão miocárdica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A razão de fluxo quantitativo (QFR) demonstrou ser uma ferramenta valiosa para a avaliação da isquemia coronariana específica do vaso e para orientar a intervenção coronária percutânea (ICP). Por outro lado, o significado prognóstico da isquemia coronariana não invasiva tem sido questionado em estudos recentes. Poucos estudos tentaram estabelecer uma relação entre o QFR e exames de perfusão miocárdica não invasivos. **Objetivo:** Avaliar os fatores relacionados à concordância/discordância do QFR e da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) regional. Adicionalmente, pretendemos avaliar o impacto prognóstico de diferentes índices relacionados à carga isquêmica e aterosclerótica. **Métodos:** Avaliamos retrospectivamente pacientes consecutivos submetidos à angiografia coronária invasiva (ACI) eletiva e CPM em um intervalo máximo de 3 meses. Os valores off-line do QFR foram calculados e a porcentagem do defeito de perfusão na CPM foi determinada por paciente e por território vascular. A concordância e discordância entre os valores de QFR e a presença ou ausência de defeitos de perfusão na CPM foram avaliadas. Os territórios vasculares foram considerados concordantes se $QFR \leq 0,80$ e o *summed stress score* (SSS) ≥ 4 ou se $QFR > 0,80$ e $SSS < 4$ na CPM. Por outro lado, territórios vasculares foram considerados discordantes se $QFR \leq 0,80$ e $SSS < 4$ ou se $QFR > 0,80$ e $SSS \geq 4$ na CPM. Os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com a concordância entre os três territórios coronarianos. Além disso, os seguintes índices prognósticos foram avaliados: escore de Leaman, escore de Leaman funcional e defeito de perfusão identificado pela CPM. **Resultados:** Um total de 670 pacientes e 2.010 territórios coronários foram analisados por QFR e CPM. A média de idade foi de $61,9 \pm 10,8$ anos e 40,9% eram diabéticos. A concordância entre os dois métodos foi a seguinte: total concordância (n=348, 51,9%), concordância parcial (n=226, 33,8%), concordância inadequada (n=79, 11,8%) e total discordância (n=17, 2,5%). Pela ACI, 35,7% apresentavam-se sem doença arterial coronariana (DAC) significativa. A grande maioria da total concordância ocorreu em pacientes sem DAC/doença uniarterial (83,3%) e em territórios vasculares predominantemente sem defeitos de perfusão na CPM (90,7%). Na análise multivariada, ICP prévia (OR: 2,62, IC 95%: 1,54–4,42, $p < 0,01$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (OR: 0,98, IC 95%: 0,97–0,99, $p = 0,03$) e a presença de DAC biarterial (OR: 8,65, IC 95%: 4,06–18,40, $p < 0,01$) e triarterial (OR: 12,72, IC 95%: 5,61–28,90; $p < 0,01$) foram identificados como preditores independentes de concordância inadequada/total discordância entre QFR e CPM. Após 1.400 dias (tempo mediano de seguimento), o escore de Leaman funcional baseado no QFR forneceu a melhor estratificação de risco para eventos maiores (*Log-rank* $p = 0,0056$, HR 2,86: 1,43 – 5,72). O escore de Leaman anatômico e o defeito de perfusão identificado pela CPM não apresentaram diferenças significativas entre os tercís. **Conclusões:** Nesta comparação vaso-específica (QFR) versus isquemia regional (CPM), os preditores de discordância foram relacionados a um perfil de alto risco, incluindo doença multiarterial, ICP prévia e FEVE. Nossos achados sugerem que a avaliação funcional

baseada no QFR combinada com a avaliação anatômica fornece a melhor estratificação de risco para óbito por todas as causas/infarto agudo do miocárdio. Esses achados sugerem que o QFR e o MPS podem fornecer informações distintas sobre a discriminação prognóstica.

Descritores: Razão de fluxo quantitativo; Cintilografia de perfusão miocárdica; Doença da artéria coronariana; Angiografia coronária; Isquemia miocárdica

ABSTRACT

Santos LM. *Quantitative flow ratio (QFR) in assessing the functional significance of coronary artery stenoses: comparative analysis with myocardial perfusion scintigraphy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: Quantitative flow ratio (QFR) has been demonstrated to be a valuable tool for vessel-specific coronary ischemia assessment and guiding percutaneous coronary intervention (PCI). Conversely, the prognostic significance of non-invasive coronary ischemia has been questioned in recent studies. Few studies have attempted to establish a relationship between QFR and non-invasive myocardial perfusion imaging. **Aims:** to evaluate the factors related with concordance/discordance of QFR and regional myocardial perfusion scintigraphy (MPS). Also, we aim to evaluate the prognostic impact of different indices related to ischemic and atherosclerotic burden. **Methods:** We retrospectively evaluated consecutive patients who underwent elective invasive coronary angiography (ICA) and MPS within a maximum interval of 3 months. Offline QFR values were calculated and the percentage of perfusion defect on MPS was determined per patient and per vascular territory. The concordance and discordance between the QFR values and the presence or absence of perfusion defects on MPS were evaluated for each patient. Vascular territories were considered concordant if $QFR \leq 0.80$ and the *summed stress score* (SSS) ≥ 4 or if $QFR > 0.80$ and $SSS < 4$ on MPS. Conversely, vascular territories were considered discordant if $QFR \leq 0.80$ and $SSS < 4$ or if $QFR > 0.80$ and $SSS \geq 4$ on MPS. Patients were classified into four groups according to the concordance between the three coronary territories. In addition, the following prognostic indices were evaluated: Leaman score, functional Leaman score and perfusion defect on MPS. **Results:** A total of 670 patients, 2010 coronary territories were analyzed by both, QFR and MPS. The mean age was 61.9 ± 10.8 years old and 40.9% had diabetes. The concordance between the two methods was the following: total concordance (n=348, 51.9%), partial concordance (n=226, 33.8%), poor concordance (n=79, 11.8%) and total discordance (n=17, 2.5%). According to the ICA, 35.7% had non-obstructive coronary artery disease (CAD). The vast majority of total concordance occurred in patients with no CAD/single-vessel disease (83.3%) and vascular territories predominantly without perfusion defects on MPS (90.7%). In the multivariate analysis, previous PCI (OR: 2.62, 95%CI: 1.54–4.42, $p < 0.01$), left ventricular ejection fraction (OR: 0.98, 95%CI: 0.97–0.99, $p = 0.03$), and the presence of two-vessel CAD (OR: 8.65, 95%CI: 4.06–18.40, $p < 0.01$) and three-vessel CAD (OR: 12.72, 95%CI: 5.61–28.90; $p < 0.01$) were identified as independent predictors of poor concordance/total discordance between QFR and MPS. After 1400 days (median follow-up time) the QFR-based Functional Leaman Score terciles provided the best risk stratification for all-cause death and myocardial infarction (*Log-rank* $p = 0.0056$, HR 2.86: 1.43-5.72). The purely anatomical Leaman score and perfusion defects on MPS did not show significant differences among terciles. **Conclusions:** In this comparison between vessel-specific (QFR) *versus* regional ischemia (MPS), total concordance occurred slightly more than half of the patients. The predictors of discordance were related to a high-risk profile, including multivessel disease, previous PCI, and LVEF. Our findings suggest that QFR-based functional assessment combined with myocardial at risk (QFR-based Leaman Score) provides the best risk stratification for all-cause death and myocardial infarction. These findings

suggest that QFR and MPS may provide distinct information on prognostic discrimination.

Descriptors: Quantitative flow ratio; Myocardial perfusion scintigraphy; Coronary artery disease; Coronary angiography; Myocardial ischemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Segmentação miocárdica obtida pela cintilografia de perfusão miocárdica para quantificação das áreas de isquemia e defeito de perfusão miocárdica por território vascular	29
Figura 2 -	Exemplo de cálculo de área de isquemia e/ou defeito de perfusão a partir do laudo de uma cintilografia de perfusão miocárdica	30
Figura 3 -	Ilustração do passo a passo para obtenção do valor do QFR. (A) seleção de duas projeções em fase diastólica; (B) definição da mesma referência anatômica em ambas as imagens; (C) seleção do segmento arterial que será analisado; (D) verificação dos contornos dos vasos; (E) determinação do QFR.	32
Figura 4 -	Ilustração do laudo fornecido pelo <i>software</i> ao término do processo para obtenção do valor do QFR	34
Figura 5 -	Fluxograma do estudo.....	40
Figura 6 -	Classificação dos pacientes conforme o número de artérias coronárias acometidas e por método de avaliação	45
Figura 7 -	Pacientes sem DAC significativa, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM	47
Figura 8 -	Pacientes com DAC uniarterial, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM	47
Figura 9 -	Pacientes com DAC biarterial, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM	48
Figura 10 -	Pacientes com DAC triarterial, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM	48
Figura 11 -	(A) Dispersão dos pacientes conforme o número de artérias coronárias acometidas, percentual do defeito de perfusão e grupos de concordância; (B) Dispersão dos pacientes conforme o número de artérias coronárias acometidas, valor do QFR médio e grupos de concordância.....	49
Figura 12 -	Performance diagnóstica da CPM na detecção de defeito de perfusão com QFR $\leq 0,80$ como referência, na avaliação de 2010 territórios vasculares	50
Figura 13 -	Performance diagnóstica da CPM na detecção de defeito de perfusão com QFR $\leq 0,75$ como referência, na avaliação de 2010 territórios vasculares	51

Figura 14 - Performance diagnóstica da CPM na detecção de defeito de perfusão com QFR $\leq 0,70$ como referência, na avaliação de 2010 territórios vasculares	51
Figura 15 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a gradação do escore de Leaman anatômico.....	52
Figura 16 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a gradação do escore de Leaman funcional.....	53
Figura 17 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a gradação da área do defeito de perfusão na CPM	53

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características clínicas basais dos pacientes na população geral e de acordo com o grupo de concordância41
- Tabela 2** - Características da angiografia coronária quantitativa dos pacientes na população geral e de acordo com o grupo de concordância42
- Tabela 3** - Características clínicas e protocolos de estresse utilizados na cintilografia de perfusão miocárdica na população geral e de acordo com o grupo de concordância44
- Tabela 4** - Preditores independentes de concordância inadequada/total discordância entre razão de fluxo quantitativo e cintilografia de perfusão miocárdica46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACD	Artéria Coronária Direita
ACI	Angiografia Coronária Invasiva
ACX	Artéria Coronária Circunflexa
ADA	Artéria Coronária Descendente Anterior
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AUC	Área sob a curva ROC
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CABG	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CASS-VFFR	<i>Cardiovascular Angiographic Analysis System for Vessel FFR</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPM	Cintilografia de Perfusão Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
Dan-NICAD	<i>Danish Study of Non-Invasive Testing in Coronary Artery Disease</i>
DFC	Dinâmica de Fluídos Computacional
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DMC	Disfunção Microvascular Coronariana
DP	Desvio Padrão
ESDF	Equações Simplificadas de Dinâmica de Fluídos
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FFR	Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HFDAC	História Familiar de Doença Arterial Coronariana
HSD	<i>Honestly Significant Difference</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
iFR	<i>Instant Wave-Free Ratio</i>

IIQ	Intervalo Interquartílico
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
IPM	Imagem de Perfusão Miocárdica
OR	<i>Odds Ratio</i>
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
QFR	Razão de Fluxo Quantitativo
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SDS	<i>Summed Difference Score</i>
SRS	<i>Summed Rest Score</i>
SSS	<i>Summed Stress Score</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
vFFR	<i>Virtual Fractional Flow Reserve</i>
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
Kg	Quilograma
m ²	Metro quadrado
mg/dL	Miligrama por decilitro
mm	Milímetro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 AVALIAÇÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....	19
1.2 IMAGEM DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA <i>VERSUS</i> RAZÃO DE FLUXO QUANTITATIVO	22
2 OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	26
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	26
3 MÉTODOS	28
3.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	28
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
3.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	29
3.4.1 Cintilografia de perfusão miocárdica	29
3.4.2 Cineangiocoronariografia	31
3.4.3 Reconstrução tridimensional e aferição do QFR	31
3.5 CARGA ANATÔMICA, CARGA ANATÔMICA FUNCIONAL E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	35
3.6 GRUPOS DE PACIENTES	35
3.7 FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	36
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
4 RESULTADOS	39
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANGIOGRÁFICAS E DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA.....	39
4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A ANGIOGRAFIA CORONÁRIA INVASIVA, QFR E DEFEITO DE PERFUSÃO NA CPM.....	45
4.3 ÁREA SOB A CURVA CARACTERÍSTICA DE OPERAÇÃO DO RECEPTOR.....	50
4.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA	52
5 DISCUSSÃO	55
5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	58

6 CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	71
ANEXO A – Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa	71
APÊNDICES	75
APÊNDICE A – Artigo Relacionado à Tese	75
APÊNDICE B – Artigo Relacionado à Tese Apresentado no <i>American Heart Association Scientific Sessions</i> 2021	82
APÊNDICE C – Artigo Relacionado à Tese Apresentado no EuroPCR 2022.....	83

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 AVALIAÇÃO DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Nas últimas quatro décadas, a avaliação não invasiva da isquemia miocárdica tem sido utilizada como um dos pilares no diagnóstico em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana (DAC). Em pacientes com DAC estabelecida, a avaliação de isquemia e/ou defeitos de perfusão também é utilizada tanto no estabelecimento do prognóstico quanto no auxílio à decisão sobre a melhor estratégia terapêutica¹.

Há diversas ferramentas disponíveis para a avaliação não invasiva de isquemia, associadas ou não à imagem cardíaca, como o teste ergométrico², ecocardiograma de esforço³, cintilografia de perfusão miocárdica⁴, tomografia computadorizada cardíaca para avaliação funcional⁵, tomografia por emissão de pósitrons⁶ e ressonância magnética cardíaca⁷. Dentre todos esses métodos, a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) possui destaque por ser um método amplamente difundido, com relativo baixo custo e alta reprodutibilidade⁸. O seu valor prognóstico encontra-se bem estabelecido, principalmente quando se estratificam pacientes com resultados normais ou levemente alterados e pacientes com defeitos de perfusão moderados a grandes⁹⁻¹³. Por outro lado, há controvérsia entre grandes registros observacionais e estudos randomizados quanto ao benefício na sobrevida ou à redução na ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) quando pacientes com áreas moderadas a grandes de isquemia são submetidos à revascularização coronariana em comparação com a terapia medicamentosa otimizada isoladamente¹⁴⁻¹⁸.

Em relação à avaliação funcional invasiva da isquemia miocárdica, a avaliação da reserva fracionada de fluxo miocárdico (FFR) é recomendada por diretrizes como índice fisiológico invasivo de referência^{19,20}. O estudo de validação do FFR foi realizado por meio da comparação deste índice invasivo com testes funcionais não invasivos como o teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica com tálio e ecocardiografia de estresse com dobutamina. Nesse estudo, foi postulado que estenoses funcionalmente importantes estariam presentes se, pelo menos, um dos testes não invasivos tivesse um resultado claramente positivo e, posteriormente, fosse revertido ao normal após intervenção coronária percutânea (ICP) bem-sucedida ou cirurgia de revascularização miocárdica²¹.

Na sequência, vários estudos randomizados foram realizados para determinar o papel do FFR na avaliação de pacientes com DAC. O primeiro estudo randomizado foi realizado em pacientes encaminhados para ICP, sem isquemia documentada, para investigar se o FFR discriminaria pacientes para os quais a ICP seria apropriada ou não. O resultado deste estudo foi que não realizar ICP em pacientes com FFR não isquêmico resulta na mesma sobrevida livre de eventos, no seguimento de 2 anos, do que realizar a ICP²². No seguimento de 5 anos²³, o resultado foi inalterado em relação ao estudo inicial. Entretanto, no seguimento de 15 anos²⁴, apesar da taxa de óbito não ter sido diferente entre os grupos, a taxa de IAM foi significativamente menor no grupo em que se adiou a ICP com FFR não isquêmico.

Após esse estudo inicial, observou-se que pacientes com DAC multiarterial submetidos à ICP guiada por FFR ($\leq 0,80$) em adição à angiografia coronária invasiva (ACI) tiveram redução significativa no desfecho composto por morte, infarto do miocárdio não fatal e nova revascularização em 1 ano, em comparação com a ICP guiada apenas pela ACI²⁵. O seguimento de 2 anos deste estudo demonstrou uma redução significativa no desfecho composto por óbito e IAM nos pacientes com ICP guiada pelo FFR²⁶. A questão final foi demonstrar se pacientes com DAC estável com FFR indicativo de isquemia ($\leq 0,80$), submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) adicionada à melhor terapia médica disponível seria superior à melhor terapia médica disponível isolada no desfecho composto por óbito, infarto agudo do miocárdio e necessidade de revascularização urgente em 1 ano de seguimento²⁷. Esse estudo demonstrou superioridade da ICP associada à terapia médica em relação à terapia médica isolada, em pacientes isquêmicos conforme determinado pelo valor do FFR. Por fim, uma metanálise de três estudos randomizados, incluindo pacientes com DAC estável e síndrome coronária aguda, a ICP guiada por FFR resultou em uma redução do desfecho composto por morte cardíaca ou IAM em comparação com a terapia médica isolada. A redução no desfecho composto foi devida ao risco reduzido de infarto do miocárdio²⁸.

Outra prova funcional invasiva, a *instant wave-free ratio* (iFR), demonstrou não inferioridade em comparação com o FFR. Apesar de também utilizar guia intracoronária, possui a vantagem de não necessitar de administração de medicação hiperêmica, reduzir o desconforto dos pacientes e efeitos transitórios sobre o sistema de condução bem como reduzir o tempo de procedimento^{29,30}.

Entretanto, apesar de robusta informação sobre o uso de avaliação fisiológica invasiva, quer se empregue ou não vasodilatadores, o seu uso rotineiro ainda se encontra bastante limitado. Isto se justifica por tratar-se de um método invasivo, com risco não totalmente desprezível, com custo elevado e nem sempre factível do ponto de vista técnico^{31,32}. Desta forma, o uso de um método de fácil acesso, fácil execução, menores custo e risco, e com acurácia elevada poderia difundir o uso de avaliações fisiológicas.

Neste contexto, uma nova ferramenta foi criada com o objetivo de inferir o valor do FFR baseado na reconstrução tridimensional das coronárias, a partir de projeções de uma angiografia coronária invasiva e uso de dinâmica de fluidos computacional (DFC) ou equações simplificadas de dinâmica de fluidos (ESDF)³³⁻³⁶. Em outras palavras, este novo índice que infere o FFR é obtido por meio de projeções ortogonais de uma angiografia coronária convencional e o uso de um *software* que utiliza a DFC ou ESDF. Desta forma, é possível fazer a avaliação funcional da estenose coronária *on-line*, no laboratório de cateterismo, ou *off-line*.

Vários estudos de validação foram realizados para diferentes índices, como o QFR³⁷, CASS-VFFR³⁸, Angio-FFR³⁹ vFFR⁴⁰ e caFFR⁴¹. Todos possuem a mesma base de desenvolvimento (angiografia coronária e DFC ou ESDF). Dentre todos os índices existentes e aprovados por agências regulatórias, o QFR é aquele mais extensamente estudado, em diferentes cenários clínicos e tipos de lesões⁴².

Uma metanálise de quatro estudos prospectivos^{37,43-45} avaliou a performance diagnóstica do QFR em relação ao FFR em pacientes com angina estável ou avaliação de lesões não culpadas após infarto agudo do miocárdio⁴⁶. Essa metanálise envolveu 969 artérias coronárias de 819 pacientes. A acurácia global foi de 87% (IC 95%: 85-89), sensibilidade de 84% (IC 95%: 77-90), especificidade de 88% (IC 95%: 84-91), valor preditivo positivo de 80% (IC 95%: 76-85), valor preditivo negativo de 95% (IC 95%: 93-96) e AUC de 0,92 (IC 95%: 0,90-0,95). Uma outra metanálise que incluiu estudos prospectivos e retrospectivos encontrou uma menor taxa de viabilidade de análise do QFR em estudos retrospectivos do que em prospectivos (75,5% *versus* 96,9%, respectivamente), sugerindo a necessidade de definições de padrões de qualidade da angiografia coronária antes da implementação do uso clínico desta ferramenta⁴⁷.

Ademais, um robusto ensaio clínico multicêntrico, randomizado, que incluiu 3830 pacientes, demonstrou que a seleção de lesões para ICP, usando uma estratégia guiada por QFR, melhorou os resultados clínicos após 1 ano de seguimento (desfecho composto por óbito, IAM e nova revascularização) em comparação com uma estratégia guiada por ACI padrão⁴⁸. O desfecho primário ocorreu em 8,8% do grupo com ICP guiada por ACI e 5,8% no grupo de ICP guiada pelo QFR (HR: 0,65; 95% IC 0,51-0,83; $p=0.0004$). Nesse estudo, a análise do QFR foi on-line e possível em 99,9% das lesões obstrutivas. No seguimento de 2 anos, a superioridade da ICP guiada por QFR foi mantida sobre a ICP guiada por ACI (HR: 0,66; 95% IC 0,54-0,81; $P < 0.0001$), observando-se 8,5% x 12,5% de eventos compostos, respectivamente⁴⁹.

1.2 IMAGEM DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA *VERSUS* RAZÃO DE FLUXO QUANTITATIVO

Identificamos cinco estudos que investigaram a correlação entre o QFR e a imagem de perfusão miocárdica (IPM), como a CPM, ressonância magnética cardíaca (RMC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET)⁵⁰⁻⁵⁴. O primeiro desses estudos avaliou retrospectivamente 85 pacientes que se submeteram a ACI e CPM em um intervalo de três meses. Pacientes com antecedente de IAM foram excluídos desse estudo. A isquemia miocárdica foi definida como $SDS \geq 2$ em um território vascular. Por esse critério, 31 pacientes (36%) e 37 territórios vasculares (16,5%) apresentaram isquemia e a mediana do SDS da população global foi 0 (IIQ 0-4). A mediana do QFR foi 0,96. A acurácia global do QFR para detectar isquemia na CPM foi 90%⁵⁰.

O estudo realizado por Sejr-Hansen et al.⁵¹ foi um subestudo do estudo Dan-NICAD (comparação da performance diagnóstica da CPM e ressonância magnética cardíaca com angiotomografia de coronárias em pacientes sintomáticos). Foram incluídos no subestudo os pacientes com ACI com lesão obstrutiva com diâmetro de estenose entre 30-90% por análise visual e factibilidade técnica da realização do FFR e QFR. Uma CPM anormal foi definida como $SDS \geq 4$ ou $SRS \geq 4$ em dois segmentos contíguos e uma RMC anormal como alterações subendocárdicas ou transmuralis no estresse ou defeitos irreversíveis em ≥ 2 segmentos contíguos em imagem com realce tardio de gadolínio. Nesse estudo, 195 pacientes se submeteram a CPM e 197 à ressonância magnética cardíaca, mas apenas 176 pacientes (90 com CPM e 86 com RMC) e 232 lesões obstrutivas/territórios possuíam informação completa e pareada

do resultado da imagem de perfusão, FFR e QFR. A mediana do QFR foi 0,84. Não havia informação sobre a mediana da área de isquemia, mas 44 (25%) pacientes tinham defeito de perfusão ou pela CPM (19 pacientes) ou pela RMC (25 pacientes). A acurácia global do QFR para detectar isquemia na CPM e RMC foi 59% (IC 95%: 51-66) ao nível do paciente e 61% (IC 95%:55-68) ao nível do vaso. Um QFR \leq 0,78 foi o valor de corte ideal para identificar isquemia miocárdica, usando a CPM como referência⁵¹.

O estudo realizado por Diemen et al.⁵⁴ foi um subestudo de uma comparação prospectiva entre angiotomografia de coronárias, CPM, PET e imagem híbrida para o diagnóstico de doença cardíaca isquêmica determinada pelo FFR. A definição de isquemia miocárdica pela CPM foi um SDS \geq 2 em um mesmo território vascular. Nesse estudo, foram incluídos 169 pacientes e 286 vasos. Observou-se um alto índice de exclusão (52%) por incapacidade de avaliação do QFR. A mediana do QFR foi de 0,96 (IIQ: 0,84-1,00). Não há menção sobre a mediana de isquemia ou defeito de perfusão pela CPM. Nesse estudo, não houve uma comparação direta entre QFR e CPM, apenas entre ambos e FFR. Observou-se uma acurácia global de 88% (IC95%: 84-92) entre QFR e FRR, e 82% (IC95%: 77-87) entre CPM e FFR, como uma muito baixa sensibilidade (29%; IC95%:18-42) e alta especificidade (96%; IC95%: 93-98).

O estudo desenvolvido por Strahl et al.⁵² avaliou pacientes consecutivos submetidos a ambos, angiografia coronária e imagem de perfusão miocárdica-tomografia por emissão de pósitrons (IMP-PET), dentro de um intervalo de seis meses. Foram incluídos 176 pacientes e 439 artérias. A IMP-PET foi considerada anormal com o SSS \geq 4. Por esse critério, 79 (44,9%) pacientes e 106 (21,1%) territórios apresentavam um defeito de perfusão. A acurácia diagnóstica foi de 92,5% (IC95%:89,6-94,7). Um QFR \leq 0,81 foi o valor de corte ideal para identificar isquemia miocárdica, usando a IMP-PET como referência. Não identificaram critérios clínicos e angiográficos como preditores de isquemia miocárdica, apenas a redução do QFR.

Dettori et al.⁵³ avaliaram a associação do QFR com a extensão e severidade da isquemia, em lesões coronárias não culpadas de pacientes com IAM utilizando a ressonância magnética cardíaca como modalidade de imagem. Foram avaliados 145 pacientes e 182 lesões. A acurácia do QFR \leq 0,80 para identificar isquemia pela RMC foi 87,9%. Observou-se um aumento da carga isquêmica inversamente proporcional ao valor do QFR. Nesse estudo, encontraram uma boa AUC (0,779, IC 95%: 0,666–0,892, $p < 0,001$) para a capacidade do QFR prever uma área de isquemia maior que

10% (carga total ao nível do paciente). O ponto de corte ideal para QFR foi de 0,81 (sensibilidade = 69%, especificidade = 86%).

Como demonstrado acima, há poucos estudos correlacionando imagem de perfusão miocárdica com o QFR. Apenas um, com uma população relativamente pequena, avaliou exclusivamente a associação do QFR com a CPM. Apesar da existência de um outro estudo que avaliou a associação da extensão da área de isquemia com o QFR, esse utilizou a ressonância magnética cardíaca com exame de imagem de perfusão de referência. Não há informação sobre causas clínicas ou angiográficas para possível concordância ou discordância na avaliação de isquemia entre o QFR e CPM. Também não há estudos que avaliaram conjuntamente o efeito prognóstico dessas duas ferramentas.

Este estudo teve como objetivo avaliar fatores relacionados à concordância e discordância na análise das artérias coronárias e dos territórios vasculares, representados, respectivamente, por razão de fluxo quantitativo e cintilografia de perfusão miocárdica; adicionalmente, avaliar o impacto prognóstico de diferentes índices relacionados à carga aterosclerótica e isquêmica para eventos cardíacos maiores (óbito por todas as causas e infarto agudo do miocárdio).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a concordância, ao nível do paciente, na análise das artérias coronárias e dos territórios vasculares, representados, respectivamente, pela razão de fluxo quantitativo (QFR) e cintilografia de perfusão miocárdica.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a acurácia diagnóstica da CPM na detecção de defeitos de perfusão, ao nível dos territórios vasculares, em diferentes valores de QFR.

Avaliar índices relacionados às cargas aterosclerótica e isquêmica na incidência de óbito por todas as causas e infarto agudo do miocárdio.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o título "Razão de Fluxo Quantitativo (QFR) na Avaliação do Significado Funcional de Estenoses de Artérias Coronárias: Análise Comparativa com a Cintilografia de Perfusão Miocárdica" sob número CAAE: 09228019.6.0000.0068, em 08 de maio de 2019.

Por se tratar de estudo transversal com base em análise de dados em prontuário, dispensou-se a necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, realizado no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/FMUSP).

A amostra inicial englobou pacientes que se submeteram à angiografia coronária invasiva e cintilografia de perfusão miocárdica, associada ao estresse físico ou farmacológico, após um período máximo de três meses. Foram incluídos todos os pacientes consecutivos com o critério acima no período entre novembro de 2010 e abril de 2018. A amostra final englobou pacientes com ou sem isquemia e/ou defeito de perfusão na cintilografia miocárdica, bem como, angiografia coronária invasiva que permitiu a reconstrução tridimensional e avaliação do QFR.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade \geq 18 anos;
- Pacientes que se submeteram, no Instituto do Coração da FMUSP, à cintilografia de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia com intervalo máximo de três meses entre a realização da CPM e a cineangiocoronariografia.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Condições que impeçam a determinação do QFR:

- Fibrilação atrial;

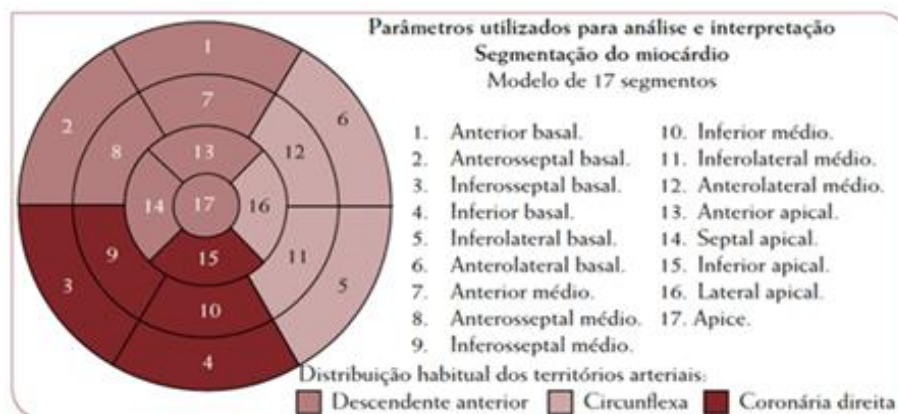
- Lesões no óstio da coronária direita ou tronco da coronária esquerda;
- Estenose visível em apenas uma projeção;
- Projeções com angulações inadequadas para a reconstrução tridimensional;
- Sobreposição de outros vasos sobre a estenose ou área adjacente;
- Artérias coronárias com enxerto cirúrgico;
- Enxertos cirúrgicos (ponte de safena e artéria torácica interna);
- Pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) prévia;
- Pacientes submetidos à cineangiocoronariografia com IAM nas primeiras 72 horas de evolução;
- Cinecoronariografia realizada em vigência de choque cardiogênico.

3.4 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.4.1 Cintilografia de perfusão miocárdica

Realizada nas fases de repouso e estresse por meio da injeção intravenosa de Tl-201 ou Tc-99m sestamibi, em protocolos de 1 ou 2 dias. A fase de estresse consistiu em exercício físico em esteira com protocolos variados ou na administração endovenosa de dipiridamol, adenosina ou dobutamina. Foi realizada a interpretação visual semiquantitativa de 17 segmentos⁵⁵ e atribuída pontuação de 0 a 4 (captação normal, discreta, moderada, severa redução da captação do radioisótopo e ausência de captação)⁵⁶ (Figura 1).

Figura 1 - Segmentação miocárdica obtida pela cintilografia de perfusão miocárdica para quantificação das áreas de isquemia e defeito de perfusão miocárdica por território vascular



Fonte: Laudo da cintilografia de perfusão miocárdica do InCor/FMUSP.

O *summed stress score* (SSS) foi obtido pela adição das pontuações dos segmentos na fase de estresse e o *summed rest score* (SRS) na fase de repouso. O *summed difference score* (SDS), representativo da quantidade de isquemia, foi obtido por meio da diferença entre o SSS e SRS. Estes índices foram convertidos em percentual de miocárdico isquêmico dividindo-se o valor obtido por 68 (4 x 17 segmentos) e multiplicando por 100. Desta forma, obteve-se o percentual de isquemia por paciente. Adicionalmente, repetiu-se o mesmo processo para obter-se o percentual de isquemia por território arterial. No modelo de segmentação do miocárdio em 17 segmentos, cinco referem-se ao território da coronária direita (ífero-septal basal, ífero-septal médio, inferior basal, inferior médio e inferior apical), cinco à circunflexa (ífero-lateral basal, ífero-lateral médio, ântero-lateral basal, ântero-lateral médio e lateral apical) e sete à descendente anterior (anterior basal, anterior médio, anterior apical, ântero-septo-basal, ântero-septal médio, septal apical e ápice). A Figura 2 ilustra o processo de cálculo da área isquêmica e do defeito de perfusão, por paciente e por território vascular, baseado em um laudo do InCor/FMUSP. $SDS \geq 2$ foi definido como isquemia e $SSS \geq 4$ como defeito de perfusão, tanto no nível do paciente quanto no nível do território vascular.

Figura 2 – Exemplo de cálculo de área de isquemia e/ou defeito de perfusão a partir do laudo de uma cintilografia de perfusão miocárdica

Quantificação da carga isquêmica por paciente					
Parede	Segmentos	Dipiridamol	Pontuação	Repouso	Pontuação
Inferior(segmentos apical, médio, basal)	3	x2 Hipocaptação moderada	6	Melhora	0
Apical	1	x2 Hipocaptação moderada	2	Melhora	0
Inferosseptal(segmento basal)	1	x2 Hipocaptação moderada	2	Melhora	0
Anterior(segmentos apical, médio, basal)	3	x1 Hipocaptação discreta	3	Melhora	0
			8		0
			SSS = 13	SRS = 0	
			SDS = 13 - 0 = 13		
			13/68 = 0.19 ou 19% de miocárdio isquêmico (por paciente)		
0 = normal captação do traçador; 1 = leve redução; 2 = moderada redução; 3 = severa redução; 4 = ausente captação do traçador.					
Quantificação da carga isquêmica por território vascular					
Parede	Segmentos	Dipiridamol	Pontuação	Repouso	Pontuação
CD → Inferior(segmentos apical, médio, basal)	3	x2 Hipocaptação moderada	6	Melhora	0
DA → Apical	1	x2 Hipocaptação moderada	2	Melhora	0
CD → Inferosseptal(segmento basal)	1	x2 Hipocaptação moderada	2	Melhora	0
DA → Anterior(segmentos apical, médio, basal)	3	x1 Hipocaptação discreta	3	Melhora	0
			8		0
		CD = 4	SSS da CD = 8	SRS da CD = 0	
		DA = 4	SSS da DA = 5	SRS da DA = 0	
			SDS da CD = 8		
			SDS da DA = 5		
			8/68 = 0.117 ou 11,7% de isquemia no território da coronária direita		
			5/68 = 0.073 ou 7,3% de isquemia no território da descendente anterior		
DA = descendente anterior CD = coronária direita SSS = summed stress score SRS = summed rest score SDS = summed difference score					

Fonte: Laudo da cintilografia de perfusão miocárdica do InCor/FMUSP.

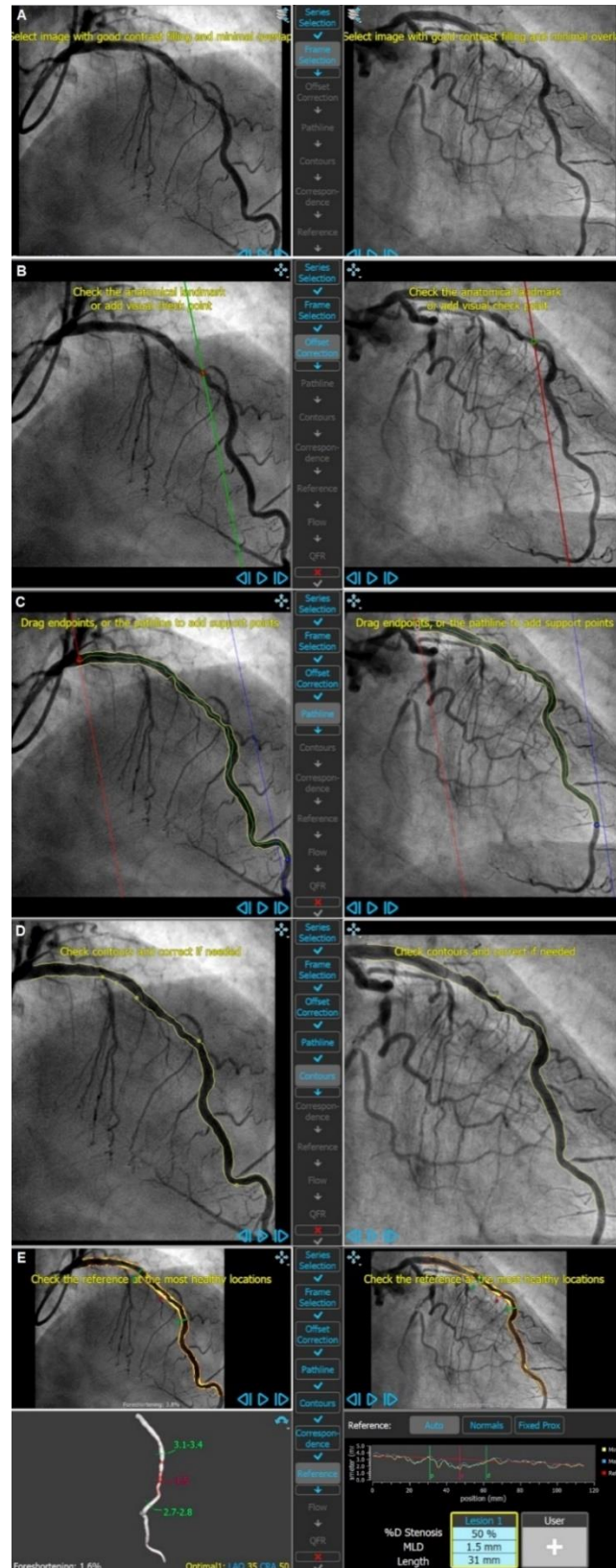
3.4.2 Cineangiocoronariografia

Realizadas com cateteres angiográficos 5F ou 6F, através de acessos radial ou femoral e com administração ou não de nitrato intracoronário. As aquisições foram realizadas com 15 ou 30 frames por segundo. A(s) estenose(s) incluídas foram visíveis em, pelo menos, duas projeções, com ângulo mínimo de 25 graus entre elas e com mínimo encurtamento.

3.4.3 Reconstrução tridimensional e aferição do QFR

A aferição da QFR foi realizada por meio do *software* QAngio XA 3D (*Medis Medical Imaging System, Leiden, The Netherlands*) por um avaliador treinado e certificado pela Medis. O cálculo do QFR foi realizado conforme já publicado e descrição a seguir³⁷. Escolheram-se duas projeções, da mesma artéria, com um mínimo de 25 graus de separação entre elas. Na avaliação *on-line*, o próprio *software* sugere a segunda projeção. Em avaliações *off-line*, situação do presente estudo, isto torna-se uma limitação porque a projeção ideal pode não ter sido realizada na coronariografia. No passo seguinte, seleciona-se o frame que demonstra a fase diastólica final e em ambas as projeções. Esse frame é facilmente identificado quando a coronariografia é realizada sincronizada com o eletrocardiograma. Nos casos em que não há a sincronização, podem se utilizar referências anatômicas como o fluxo de contraste ao redor do óstio. Quando esse meio de contraste deixa o seio coronário, seleciona-se um ou selecionam-se dois frames anteriores, sendo este o frame que determina o final da diástole (Figura 3).

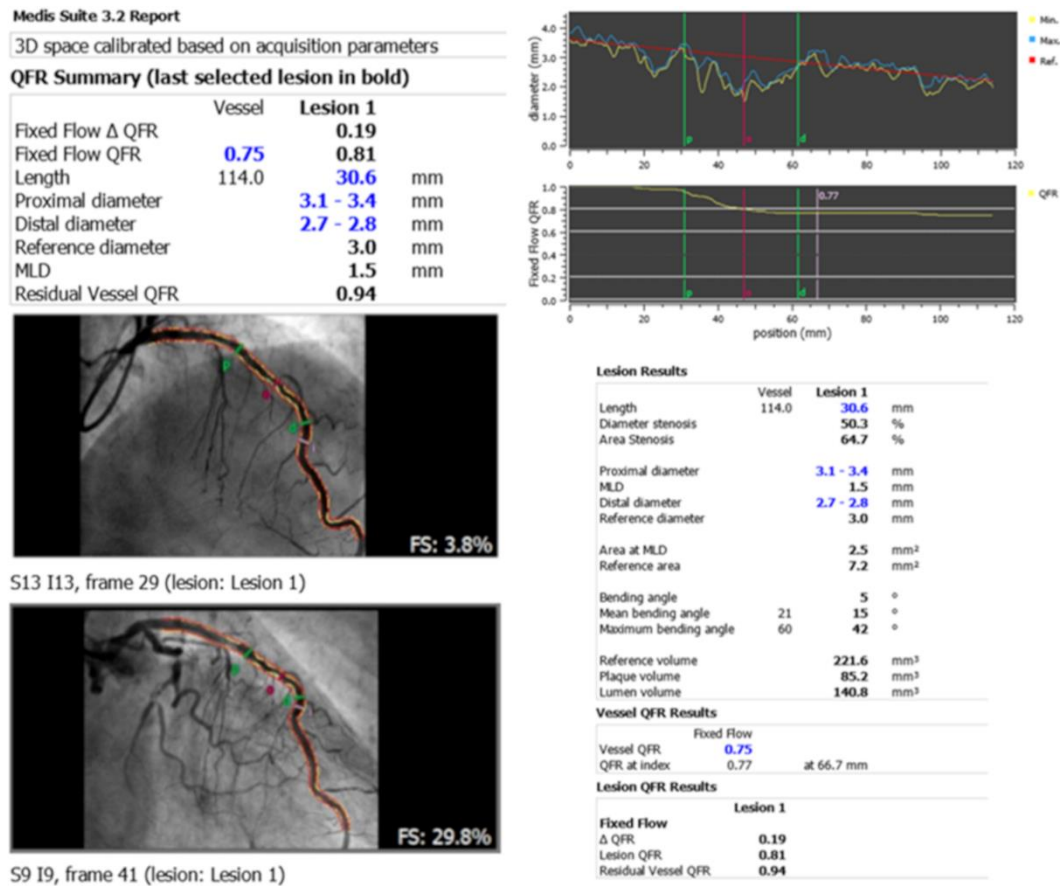
Figura 3 – Ilustração do passo a passo para obtenção do valor do QFR. (A) seleção de duas projeções em fase diastólica; (B) definição da mesma referência anatômica em ambas as imagens; (C) seleção do segmento arterial que será analisado; (D) verificação dos contornos dos vasos; (E) determinação do QFR.



Fonte: Produção do autor.

Na sequência, identificamos a mesma referência anatômica em ambas as imagens. Isso visa ao *software* corrigir movimentos do coração ou da própria mesa de procedimento. Geralmente, opta-se por um ramo lateral facilmente identificado em ambas as projeções. Depois, selecionamos uma das projeções e identificamos o segmento da artéria coronária que será analisado, delimitando pontos proximal e distal na artéria, preferencialmente, colocando a referência distal em alguma bifurcação. O *software*, automaticamente, detecta o mesmo segmento na outra projeção. Nesta fase, é possível corrigir manualmente a posição dos localizadores da segunda projeção, caso o *software* não tenha identificado corretamente. Na próxima fase, o *software* detecta, automaticamente, os contornos dos vasos em ambas as projeções. Aqui, também é possível o ajuste manual. No próximo passo, é demonstrado o modelo tridimensional, com as referências de diâmetros ao longo do vaso, incluindo as referências proximal e distal de normalidade do vaso. As referências de normalidade também podem ser ajustadas de acordo com a análise visual do operador. Na sequência, escolhe-se um entre os dois modelos de referência existentes no *software*, “tronco de coronária esquerda/descendente anterior” ou “qualquer outra coronária”. Após escolha do modelo, o QFR fixo já é demonstrado. Este modelo é baseado na análise tridimensional do vaso e assumindo-se um fluxo hiperêmico fixo. Outro modelo possível é o de contagem de frames, simulando o fluxo coronário. Neste modelo, seleciona-se uma das projeções e realiza-se a contagem total de frames que o contraste percorreu, iniciando-se no ponto em que o contraste atinge o ponto proximal do segmento a ser analisado e finalizando quando o contraste atinge o ponto distal deste mesmo segmento. No nosso projeto, utilizamos o modelo do QFR fixo⁵⁷. Na sequência, o *software* já fornece todos os parâmetros que foram analisados. Quando há mais de uma lesão no mesmo segmento analisado, o sistema já determina a queda de pressão em cada obstrução, sendo possível determinar o novo valor do QFR do vaso se aquela obstrução fosse totalmente corrigida. Também é possível determinar o valor do QFR em cada segmento ao longo do vaso. Por fim, o *software* fornece um relatório contendo todas as informações funcionais e anatômicas daquele vaso (Figura 4).

Figura 4 – Ilustração do laudo fornecido pelo *software* ao término do processo para obtenção do valor do QFR



Fonte: Produção do autor.

Foram avaliadas todas as artérias com lesões obstrutivas, independentemente do grau de obstrução. Para coronárias isentas de lesões obstrutivas, foi atribuído o valor de 1 para o QFR. Para coronárias totalmente ocluídas, foi atribuído o valor de 0,5 para o QFR. Na avaliação dos parâmetros da angiografia coronária quantitativa, nos casos em que havia mais de uma obstrução na mesma artéria, foi considerada a lesão com maior percentual de diâmetro de estenose. Para mais de uma artéria acometida em um mesmo território vascular (por exemplo, descendente anterior e ramo diagonal), foi considerada a artéria com maior percentual de diâmetro de estenose e/ou lesões mais proximais. Foram excluídos os pacientes em que não foi possível analisar o QFR em todas as artérias acometidas. Calculamos o QFR médio ao nível do paciente para todos os pacientes incluídos.

3.5 CARGA ANATÔMICA, CARGA ANATÔMICA FUNCIONAL E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

A gravidade da doença aterosclerótica para cada paciente foi calculada usando o escore de Leaman modificado^{58,59}. Esse escore coronariano leva em consideração os diferentes volumes de sangue para o ventrículo esquerdo. Resumidamente, diferentes escores são atribuídos de acordo com a gravidade da lesão obstrutiva, artéria coronária, segmento arterial e dominância. A soma dos escores dos diferentes segmentos das artérias coronárias determina o escore anatômico global do paciente. O escore anatômico funcional foi atribuído após o cálculo do QFR de todas as artérias coronárias. Para artérias coronárias com valores de QFR $\leq 0,80$, o valor do escore de Leaman foi mantido. Para artérias coronárias com QFR $> 0,80$, foi atribuído o valor zero. A soma dos escores dos diferentes segmentos das artérias coronárias determinou o escore anatômico funcional global do paciente.

Por fim, dividimos em tercís para cada um dos seguintes índices prognósticos: escore de Leaman anatômico, escore de Leaman funcional baseado no QFR e defeito de perfusão na CPM. As estimativas da taxa cumulativa de eventos foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e os tercís dos diferentes índices prognósticos foram avaliados pela estatística *log-rank* estratificada. O seguimento foi considerado até o último registro no prontuário do paciente no hospital. Desfechos compostos de infarto agudo do miocárdio não fatal e morte foram considerados na análise.

3.6 GRUPOS DE PACIENTES

Avaliamos a concordância e discordância, em cada paciente, entre o valor do QFR e a ausência ou presença de defeito de perfusão na CPM. Territórios vasculares com QFR $\leq 0,80$ e SSS ≥ 4 ou QFR $> 0,80$ e SSS < 4 na CPM foram considerados concordantes. Por outro lado, territórios vasculares com QFR $\leq 0,80$ e SSS < 4 ou QFR $> 0,80$ e SSS ≥ 4 na CPM foram considerados discordantes.

A seguir, os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com a concordância e/ou discordância, por território vascular, do valor do QFR e defeito de perfusão identificado pela CPM. O grupo de pacientes com três territórios concordantes foi denominado Total Concordância. O grupo com dois territórios concordantes e um discordante foi denominado Concordância Parcial. Pacientes com

dois territórios discordantes e um concordante foram alocados no grupo Concordância Inadequada; e, finalmente, os pacientes com três territórios discordantes foram denominados Total Discordância.

3.7 FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Foram registradas todas as informações em planilhas Excel dedicadas para o presente estudo. Dados referentes às características clínicas dos pacientes, bem como, às informações da cintilografia de perfusão miocárdica (estresse físico ou farmacológico, *summed stress score*, *summed rest score*, *summed difference score* e percentual de isquemia miocárdica e defeito de perfusão por paciente e por território vascular). Foram registradas, também, características relacionadas aos vasos acometidos, da angiografia coronária quantitativa, valor da QFR, escore de Leaman anatômico e funcional. Também foram registrados, na mesma planilha, os dados referentes à evolução dos pacientes como tipo e data de eventos. Os dados dessa planilha foram exportados para os *softwares* de análise estatística.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos, de acordo com o padrão de distribuição da amostra. Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov ou o teste de Shapiro-Wilk, dependendo do tamanho da amostra, para avaliar a distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) da CPM, com os dados QFR como padrão de referência, foram calculados e intervalos de confiança de 95% foram adicionados, conforme apropriado. A área sob a curva ROC (AUC) foi utilizada para determinar o ponto de corte ótimo (índice de Jouden) da CPM em relação aos dados do QFR. As comparações foram realizadas usando o teste de Kruskal-Wallis com *posthoc* Mann-Whitney ou Análise de Variância (ANOVA) com *posthoc* Tukey HSD (*Honestly Significant Difference*). As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste Qui-quadrado. As análises de tempo até o evento foram realizadas com o uso de estimativas de Kaplan-Meier e foram comparadas com o uso do teste de *log-rank*. Nas análises, foi considerado nível de significância < 5%. Os programas

utilizados para a análise estatística foram *MedCalc Statistical Software* versão 20.210 (*MedCalc Software Ltd.*, Ostend, Bélgica) e IBM SPSS Statistics 22.0 (*IBM Corporation*, Armonk, NY, EUA).

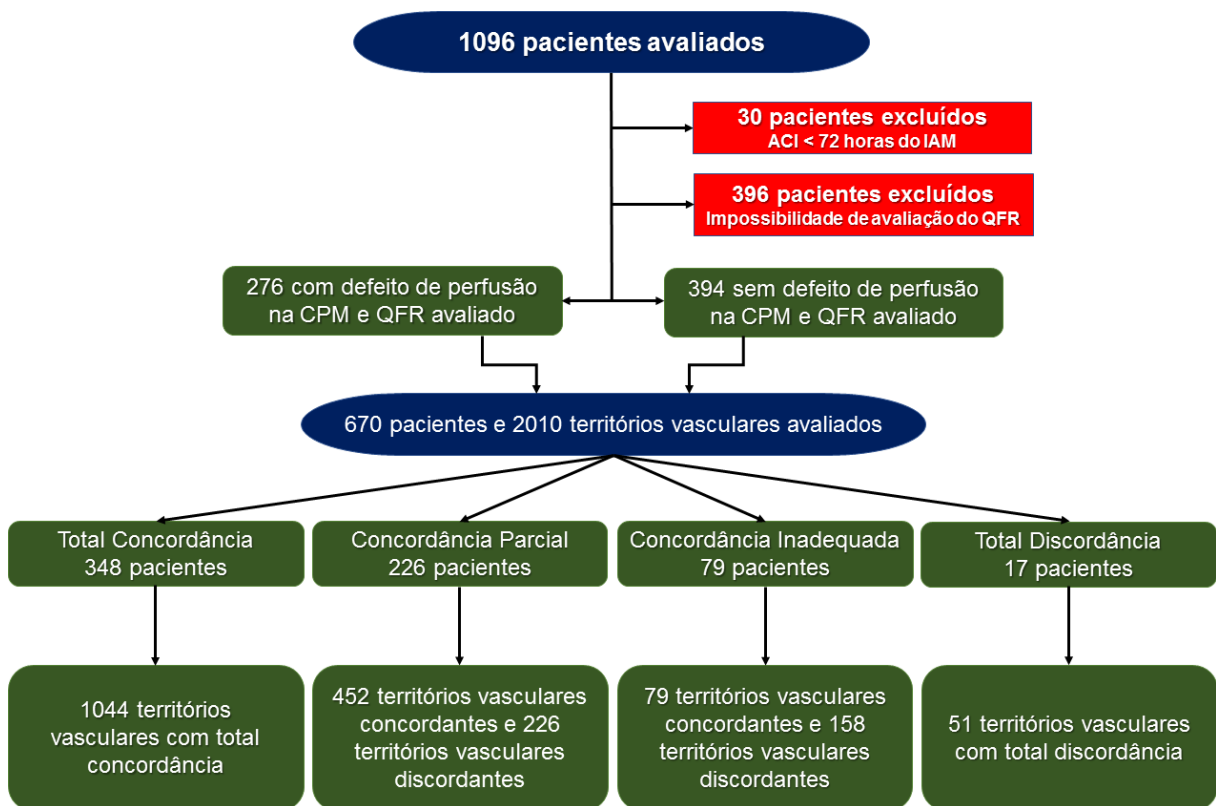
4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANGIOGRÁFICAS E DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

De novembro de 2010 a abril de 2018, foram incluídos no estudo 670 pacientes submetidos a CPM e ACI com intervalo máximo de 3 meses. O intervalo de tempo mediano entre a CPM e a ICA foi de 25,5 dias (intervalo interquartil 5-55). A média de idade foi de $61,9 \pm 10,8$ anos, 40,9% eram diabéticos, 15,2% eram tabagistas e 23,4% eram obesos ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$). Houve 169 (25,2%) pacientes com isquemia e 276 (41,2%) com defeito de perfusão no estresse. Quanto aos territórios arteriais, havia 254 (12,6%) com isquemia e 383 (19,1%) com defeito de perfusão. Considerando apenas áreas clinicamente relevantes de envolvimento miocárdico ($>10\%$), encontramos 64 (9,6%) pacientes e 35 (1,7%) territórios com isquemia e 206 (30,7%) pacientes e 187 (9,3%) territórios com defeito de perfusão no estresse. A Figura 5 ilustra o fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes. Dos 1.096 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 396 (36,1%) foram excluídos devido à impossibilidade de avaliação do QFR e 30 (2,7%) devido à cineangiocoronariografia ter sido realizada nas primeiras 72 horas de evolução de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. A maioria das exclusões ocorreu devido à sobreposição de imagens e ao encurtamento excessivo. Outros motivos relevantes foram qualidade de imagem inadequada, dificuldade de enquadramento da fase diastólica devido à grande magnificação da imagem e impossibilidade de avaliação do QFR em todas as artérias.

Figura 5 - Fluxograma do estudo



Fonte: Produção do autor.

ACI: Angiografia coronária invasiva; IAM: Infarto agudo do miocárdio; QFR: Razão de fluxo quantitativo; CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica.

As características clínicas e angiográficas de cada grupo de pacientes são apresentadas na Tabela 1 e na Tabela 2. Os grupos diferiram quanto à idade, à obesidade e ao infarto do miocárdio prévio, bem como, em todos os parâmetros da angiografia coronária e angiografia coronária quantitativa. A progressão da gravidade da DAC pela angiografia com doença mais proximal, menor QFR, lesões mais longas e estenoses mais graves foi relacionada com pior concordância.

Tabela 1 - Características clínicas basais dos pacientes na população geral e de acordo com o grupo de concordância

	Global n = 670	Total Concordância n = 348	Concordância Parcial n = 226	Concordância Inadequada n = 79	Total Discordância n = 17	valor-p
Idade, mediana (IIQ)	62 (56 – 69)	62 (56 - 69)	62 (56 - 70)	60 (53 - 69)	70 (61,5 - 76)	0,043
Sexo masculino, n (%)	434 (64,8)	211 (60,63)	152 (67,26)	58 (73,42)	13 (76,47)	0,077
IMC (Kg/m ²), mediana (IIQ)	26,7 (24,2 – 29,7)	26,8 (24,2 - 29,7)	26,5 (24,2 - 29,0)	28,0 (24,1 - 32,0)	24,4 (23,1 - 28,6)	0,095
Comorbidades, n (%)						
Hipertensão	581 (86,7)	305 (87,65)	189 (83,41)	72 (91,14)	15 (87,50)	0,310
Dislipidemia	400 (59,7)	202 (58,02)	131 (57,82)	55 (69,23)	12 (68,75)	0,243
Tabagismo atual	102 (15,2)	48 (13,89)	39 (17,06)	14 (17,72)	1 (06,25)	0,497
Diabetes mellitus	274 (40,9)	134 (38,39)	98 (43,33)	39 (49,37)	3 (18,75)	0,073
Obesidade (IMC >30 kg/m ²)	157 (23,4)	84 (24,13)	40 (17,69)	31 (39,24)	2 (11,76)	0,002
História familiar de DAC	150 (22,4)	76 (21,91)	54 (23,70)	16 (20,25)	4 (25,00)	0,914
Infarto do miocárdio prévio	231 (34,5)	91 (26,23)	90 (39,81)	44 (55,70)	6 (37,50)	< 0,001
Angioplastia coronária prévia	192 (28,7)	88 (25,31)	67 (29,86)	32 (40,51)	5 (31,25)	0,061

IIQ: Intervalo interquartílico; IMC: Índice de massa corpórea; DAC: Doença arterial coronariana; n: Número de pacientes; p: Probabilidade de significância.

Tabela 2 – Características da angiografia coronária quantitativa dos pacientes na população geral e de acordo com o grupo de concordância

	Global n = 670	Total Concordância n = 348	Concordância Parcial n = 226	Concordância Inadequada n = 79	Total Discordância n = 17	valor-p
Angiografia coronária, n (%)						
Sem lesões obstrutivas significativas	239 (35,7)	204 (58,62)	25 (11,06)	10 (12,66)	0 (0,0)	<0,001
DAC Uniarterial	212 (31,6)	86 (24,71)	107 (47,35)	13 (16,46)	6 (35,29)	<0,001
DAC Biarterial	144 (21,5)	40 (11,49)	64 (28,32)	39 (49,37)	1 (5,88)	<0,001
DAC Triarterial	75 (11,2)	18 (5,17)	30 (13,27)	17 (21,52)	10 (58,82)	<0,001
ADA proximal	133 (19,9)	40 (11,49)	61 (26,99)	29 (36,70)	3 (17,64)	<0,001
ACX proximal	74 (11,0)	26 (7,47)	27 (11,94)	19 (24,05)	2 (11,76)	<0,001
ACD proximal	70 (10,4)	20 (5,74)	36 (15,92)	10 (12,65)	4 (23,52)	<0,001
ACQ						
QFR, média e DP	0,88 ± 0,13	0,94 ± 0,10	0,84 ± 0,13	0,80 ± 0,13	0,72 ± 0,19	<0,001
QFR, mediana (IIQ)	0,93 (0,82-1,00)	1,00 (0,94 – 1,00)	0,85 (0,77 – 0,92)	0,79 (0,70 – 0,89)	0,70 (0,59 - 0,92)	<0,001
Comprimento da lesão, média e DP	5,69 ± 7,63	2,75 ± 4,82	7,67 ± 7,12	11,11 ± 7,70	14,55 ± 8,46	<0,001
Comprimento da lesão, mediana (IIQ)	3,43 (0,00 – 9,63)	0,00 (0,00 – 4,12)	6,10 (1,60 – 11,73)	11,40 (5,03 – 16,97)	12,00 (8,25 – 21,57)	<0,001
% Diâmetro de estenose, média e DP	24,37 ± 24,19	13,69 ± 28,72	33,30 ± 37,37	40,24 ± 35,99	50,67 ± 33,31	<0,001
% Diâmetro de estenose, mediana (IIQ)	18,60 (0,00 – 40,90)	0,00 (0,00 – 18,40)	33,13 (18,93 – 49,40)	42,30 (30,86 – 53,96)	58,90 (18,39 – 75,32)	<0,001
% Área de estenose, média e DP	28,40 ± 27,38	15,98 ± 23,76	38,58 ± 23,40	47,28 ± 24,58	59,70 ± 29,15	<0,001
% Área, mediana (IIQ)	24,60 (0,00 – 49,80)	0,00 (0,00 – 24,25)	33,33 (24,70 – 56,20)	50,43 (33,33 – 62,09)	74,33 (23,80 – 86,60)	<0,001
DLM, média e DP	1,80 ± 0,60	2,07 ± 0,53	1,56 ± 0,52	1,42 ± 0,50	1,20 ± 0,59	<0,001
DLM, mediana (IIQ)	1,90 (1,43 – 2,30)	2,26 (1,90 - 2,47)	1,60 (1,20 – 1,93)	1,43 (1,07 – 1,72)	1,03 (0,65 – 1,83)	<0,001
Diâmetro de referência, média e DP	2,39 ± 0,57	2,38 ± 0,56	2,42 ± 0,57	2,37 ± 0,63	2,33 ± 0,47	0,847
Diâmetro de referência, mediana (IIQ)	2,40 (2,00 – 2,70)	2,35 (1,90 – 2,70)	2,40 (2,00 – 2,70)	2,30 (1,90 – 2,70)	2,35 (2,05 – 2,70)	0,727

DAC: Doença arterial coronariana; ADA: Artéria coronária descendente anterior; ACX: Artéria coronária circunflexa; ACD: Artéria coronária direita; ACQ: Angiografia coronária quantitativa; QFR: Razão de fluxo quantitativo; DP: Desvio padrão; IIQ: Intervalo interquartilico; DLM: Diâmetro luminal mínimo; n: Número de pacientes; p: Probabilidade de significância.

Comprimento da lesão, DLM e diâmetro de referência são expressos em milímetros.

Os dados da CPM são apresentados na Tabela 3. Não houve diferença entre os protocolos de estresse utilizados nos grupos. Mas observamos um aumento na proporção de pacientes e territórios vasculares com isquemia e defeitos de perfusão do grupo totalmente concordante para os outros grupos. Da mesma forma, observamos uma diminuição da fração de ejeção do grupo totalmente concordante para o grupo totalmente discordante.

Tabela 3 - Características clínicas e protocolos de estresse utilizados na cintilografia de perfusão miocárdica na população geral e de acordo com o grupo de concordância

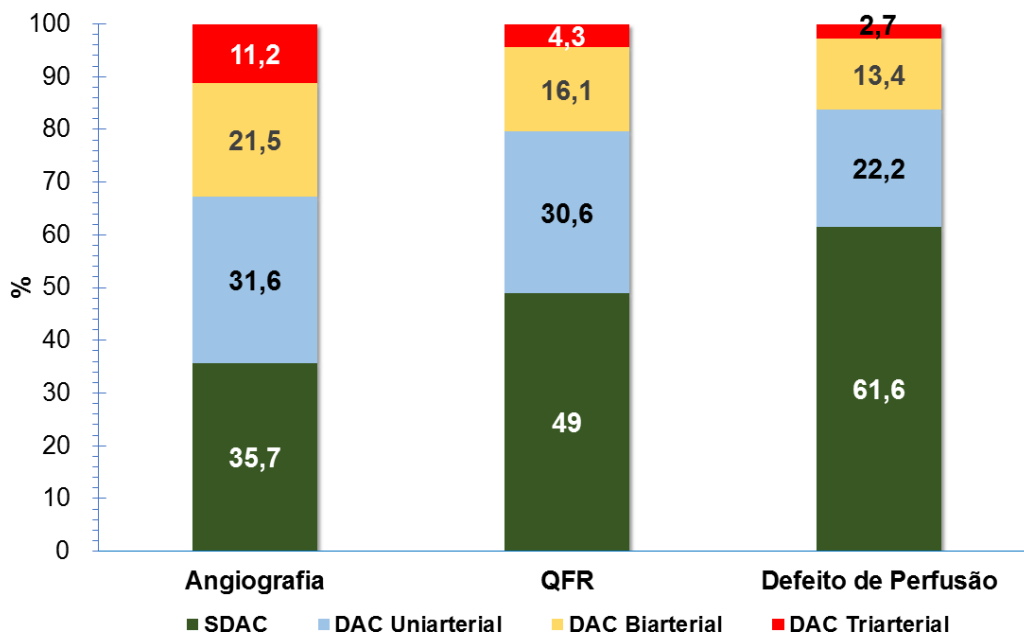
	Global n = 670	Total Concordância n = 348	Concordância Parcial n = 226	Concordância Inadequada n = 79	Total Discordância n = 17	valor-p
Fase de estresse, n (%)						
Adenosina	353 (52,68)	182 (52,30)	117 (51,77)	45 (56,96)	9 (52,94)	0,942
Teste ergométrico	201 (30,00)	105 (30,17)	64 (28,32)	26 (32,91)	6 (35,29)	0,825
Dipiridamol	100 (14,93)	54 (15,52)	39 (17,26)	5 (6,33)	2 (11,77)	0,138
Dobutamina	16 (2,39)	7 (2,01)	6 (2,65)	3 (3,80)	0 (0,00)	0,712
Pacientes com isquemia, n (%)	169 (25,22)	52 (14,94)	71 (31,42)	36 (45,57)	10 (58,82)	< 0,001
Pacientes com defeito de perfusão no estresse, n (%)	276 (41,20)	79 (22,70)	129 (57,08)	59 (74,68)	9 (52,94)	< 0,001
Territórios vasculares com isquemia, n (%)	254 (12,64)	76 (7,28)	106 (15,63)	59 (24,89)	13 (25,49)	< 0,001
Territórios vasculares com defeito de perfusão no estresse, n (%)	383 (19,05)	97 (9,29)	168 (24,78)	99 (41,77)	19 (37,25)	< 0,001
Fração de ejeção (%), mediana (IIQ)	56 (46 - 64)	58 (49 - 66)	54 (44 - 62)	51 (37,5 - 61,25)	47 (39,5 - 62)	0,001
<i>Summed Stress Score</i> na CPM, mediana (IIQ)	1 (0 - 9)	0 (0 - 3)	4 (0 - 10)	10 (3,25 - 15,75)	4 (2,75 - 17,25)	< 0,001
<i>Summed Difference Score</i> na CPM, mediana (IIQ)	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	1 (0 - 4,75)	2 (0 - 4,25)	< 0,001

CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; IIQ: Intervalo interquartilico; n: Número de pacientes; p: Probabilidade de significância.

4.2 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A ANGIOGRAFIA CORONÁRIA INVASIVA, QFR E DEFEITO DE PERFUSÃO NA CPM

A Figura 6 demonstra a proporção de pacientes classificados em sem DAC significativa, DAC uniarterial, DAC biarterial e DAC triarterial, de acordo com três diferentes parâmetros: angiografia coronária invasiva, QFR $\leq 0,80$ e defeito de perfusão (SSS ≥ 4). Em relação à ACI, 239 pacientes (35,7%) apresentavam-se sem DAC significativa, 212 (31,6%) eram uniarteriais, 144 (21,5%), biarteriais e 75 (11,2%), triarteriais. Uma proporção maior de pacientes foi classificada como tendo DAC não significativa na avaliação de defeito de perfusão pela CPM do que na angiografia (61,6% \times 35,7%, $p < 0,001$). O mesmo foi observado entre os pacientes multiarteriais (biarteriais e triarteriais – 32,7% \times 16,1%, $p = 0,017$).

Figura 6 – Classificação dos pacientes conforme o número de artérias coronárias acometidas e por método de avaliação



Fonte: Produção do autor.

QFR: Razão de fluxo quantitativo; SDAC: Sem doença arterial coronariana significativa; DAC: Doença arterial coronariana

As Figuras 7, 8, 9 e 10 representam, respectivamente, pacientes sem DAC significativa, DAC uniarterial, DAC biarterial e DAC triarterial reclassificadas pelo QFR e defeito de perfusão na CPM. Entre os pacientes sem DAC significativa (Figura 7), uma alta porcentagem de pacientes foi classificada corretamente, chegando a 100%

e 85,3% ($p=0,280$), respectivamente, com QFR e defeito de perfusão na CPM. Nos pacientes com DAC uniarterial, segundo a coronariografia (Figura 8), houve maior concordância com o QFR (65,6%) em relação ao defeito de perfusão (20,7%) ($p<0,001$). Nas figuras 9 e 10, observa-se a mesma tendência de maior concordância da ACI com o QFR do que com o defeito de perfusão. Nessas situações, observou-se 53,5% de concordância com o QFR e 20,8% com o defeito de perfusão nos pacientes com DAC biarterial ($p<0,001$), e 38,7% e 8%, respectivamente, em pacientes com DAC triarterial ($p<0,001$).

A relação entre o número de artérias coronárias acometidas, percentual do defeito de perfusão, valor do QFR médio e grupos de concordância está ilustrada na Figura 11. Observa-se que a melhor concordância ocorreu, principalmente, naqueles pacientes sem DAC obstrutiva significativa pela angiografia, menor % de defeito de perfusão e maiores valores médios de QFR.

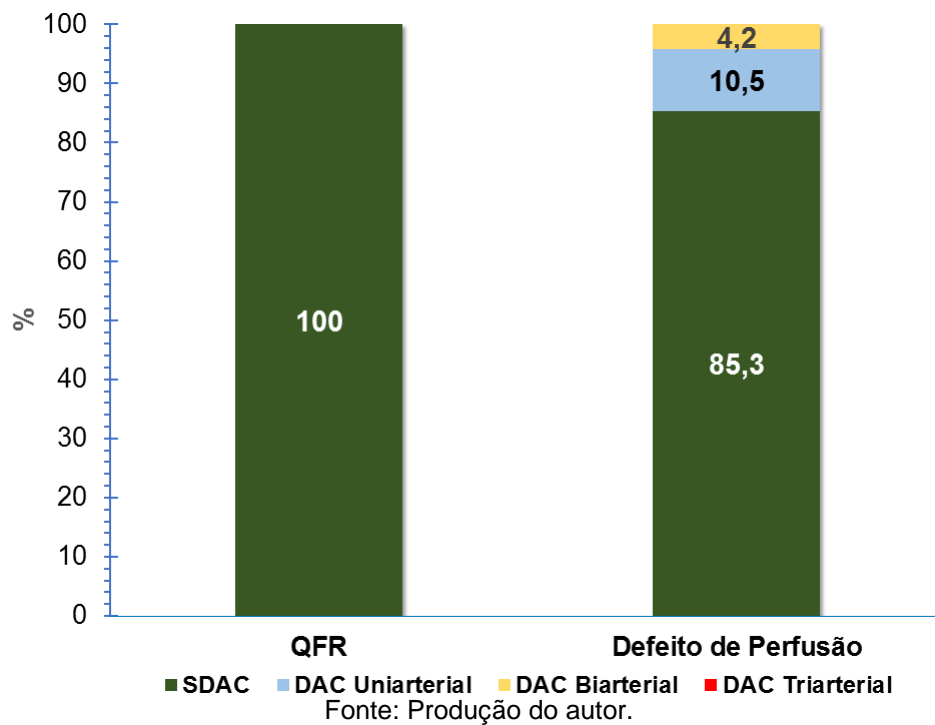
Na análise multivariada, presença de DAC multiarterial (biarterial e triarterial), intervenção coronária percutânea prévia e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo determinada pela CPM foram identificadas como preditores independentes de concordância inadequada/total discordância entre QFR e CPM (Tabela 4).

Tabela 4 – Preditores independentes de concordância inadequada/total discordância entre razão de fluxo quantitativo e cintilografia de perfusão miocárdica

Variável	OR (IC 95%)	valor-p
DAC biarterial	8,65 (4,06 – 18,40)	<0,010
DAC triarterial	12,72 (5,61 – 28,9)	<0,010
FEVE	0,98 (0,97 – 0,99)	0,030
ICP prévia	2,62 (1,54 – 4,42)	<0,010

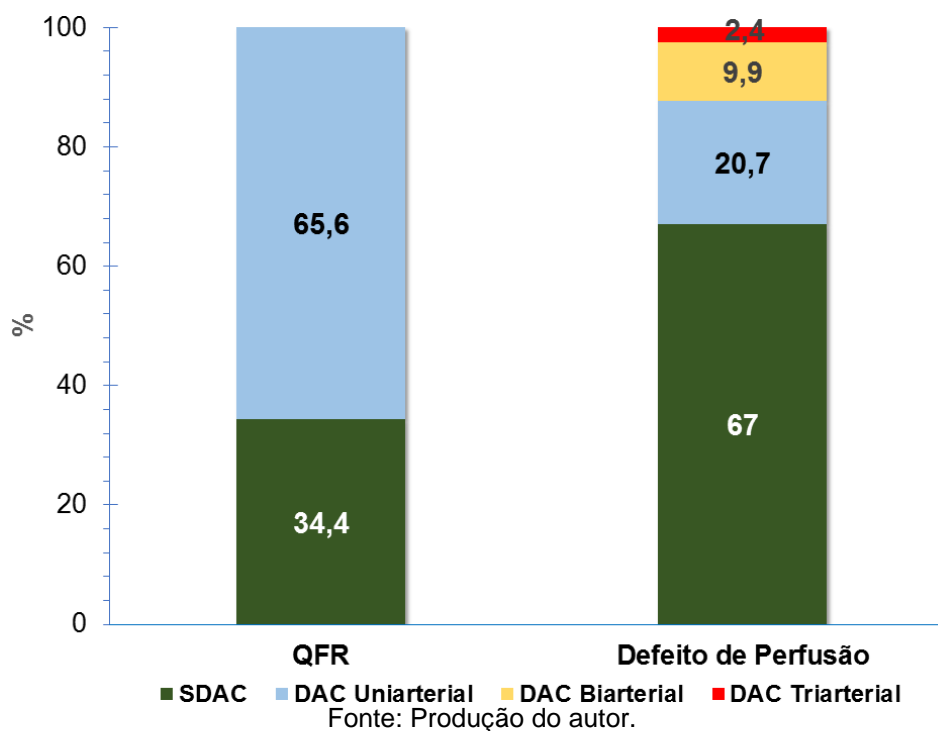
OR: *Odds ratio*; IC: Intervalo de confiança; DAC: Doença arterial coronariana; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICP: Intervenção coronária percutânea

Figura 7 – Pacientes sem DAC significativa, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM



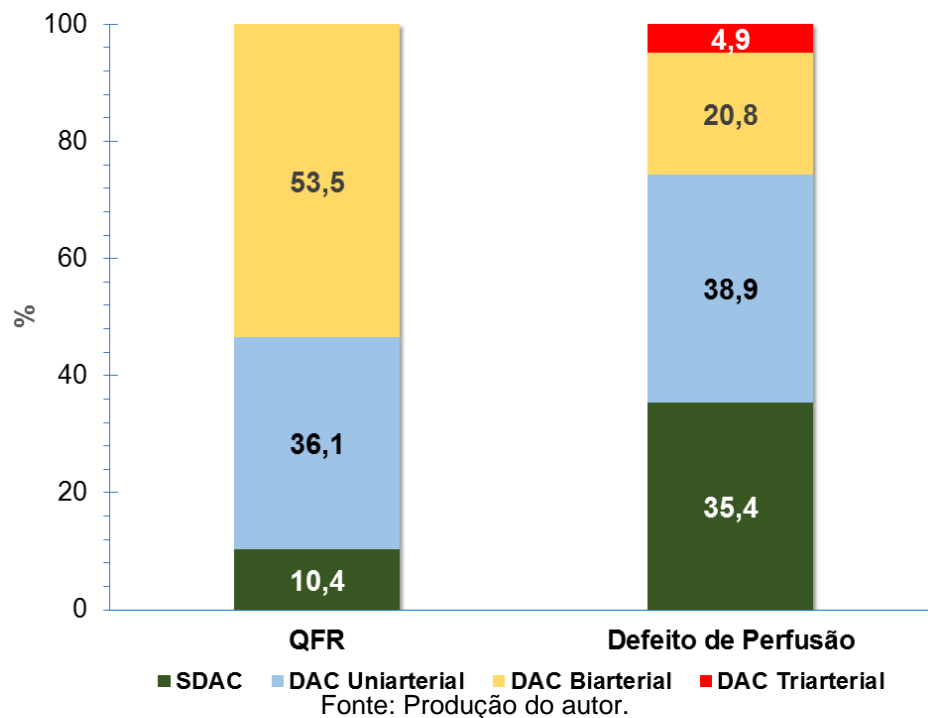
QFR: Razão de fluxo quantitativo; CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; SDAC: Sem doença arterial coronariana significativa; DAC: Doença arterial coronariana

Figura 8 – Pacientes com DAC uniarterial, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM



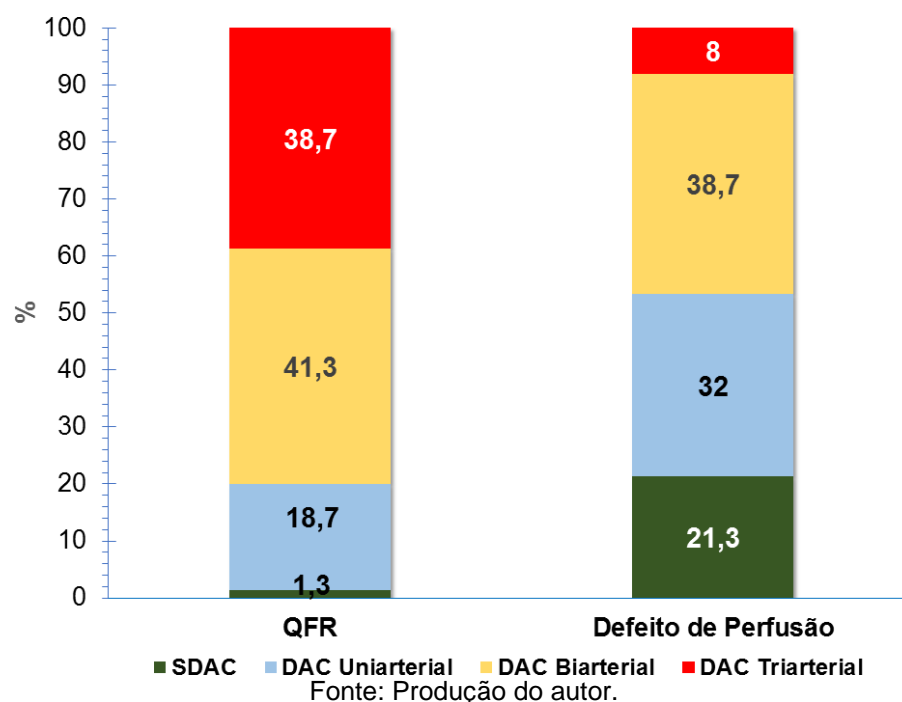
QFR: Razão de fluxo quantitativo; CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; SDAC: Sem doença arterial coronariana significativa; DAC: Doença arterial coronariana

Figura 9 – Pacientes com DAC biarterial, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM



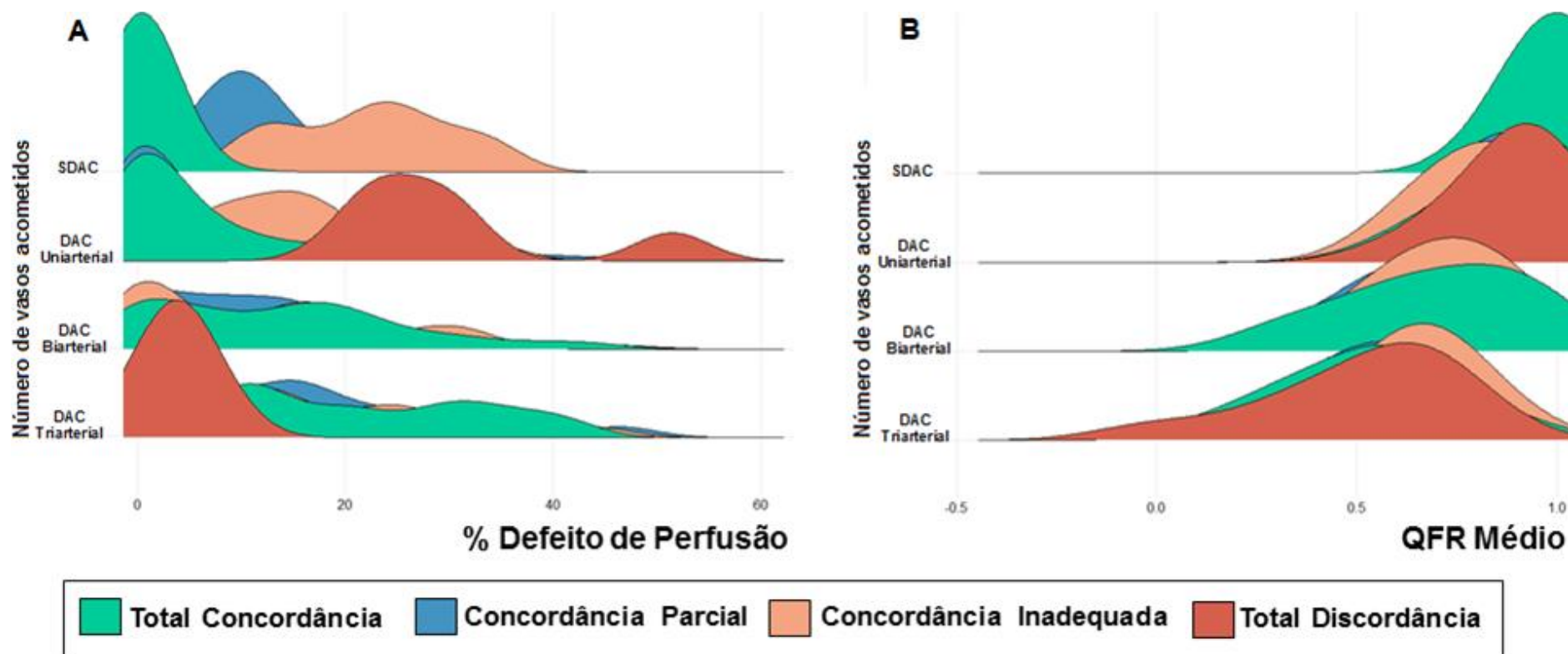
QFR: Razão de fluxo quantitativo; CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; SDAC: Sem doença arterial coronariana significativa; DAC: Doença arterial coronariana

Figura 10 – Pacientes com DAC triarterial, conforme a angiografia, reclassificados pelo QFR e CPM



QFR: Razão de fluxo quantitativo; CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; SDAC: Sem doença arterial coronariana significativa; DAC: Doença arterial coronariana

Figura 11 –(A) Dispersão dos pacientes conforme o número de artérias coronárias acometidas, percentual do defeito de perfusão e grupos de concordância; (B) Dispersão dos pacientes conforme o número de artérias coronárias acometidas, valor do QFR médio e grupos de concordância



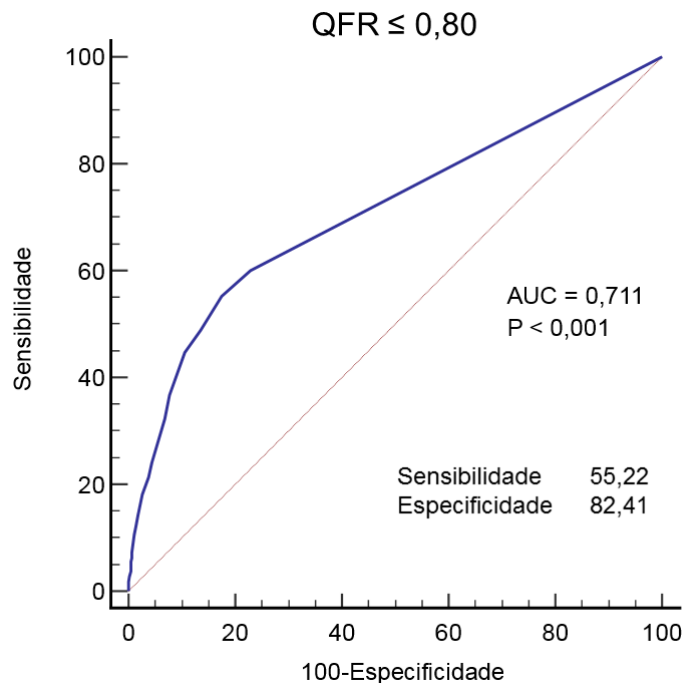
Fonte: Produção do autor.

QFR: Razão de fluxo quantitativo; SDAC: Sem doença arterial coronariana significativa; DAC: Doença arterial coronariana.

4.3 ÁREA SOB A CURVA CARACTERÍSTICA DE OPERAÇÃO DO RECEPTOR

Adotamos o QFR como padrão de referência. O desempenho diagnóstico da CPM para identificar defeito de perfusão em três diferentes valores do QFR ($\leq 0,80$, $\leq 0,75$ e $\leq 0,70$) foi bom, com a área sob a curva característica de operação do receptor (AUC) variando de 0,711 a 0,761 (Figuras 12, 13 e 14). Quanto menor o QFR usado, melhor o desempenho preditivo da CPM. A especificidade foi superior a 80% nos três cenários, mas a maior sensibilidade foi de 65,44% para $\text{QFR} \leq 0,70$. Entretanto, para identificação de isquemia, encontramos um baixo desempenho da CPM ($\text{QFR} \leq 0,70$: AUC 0,663, [IC 95% 0,642-0,684], sensibilidade 65,44% [IC 95% 60,2-70,4], especificidade 81,29% [IC 95% 79,3-83,1], $p < 0,001$; $\text{QFR} \leq 0,75$: AUC 0,642 [IC 95% 0,621-0,663], sensibilidade 58,95% [IC 95% 54,1-63,7], especificidade 81,52% [IC 95% 79,5-83,4], $p < 0,001$; $\text{QFR} \leq 0,80$: AUC 0,637 [IC 95% 0,615-0,658], sensibilidade 55,22% [IC 95% 50,7-59,6], e especificidade 82,41% [IC 95% 80,4-84,3], $p < 0,001$).

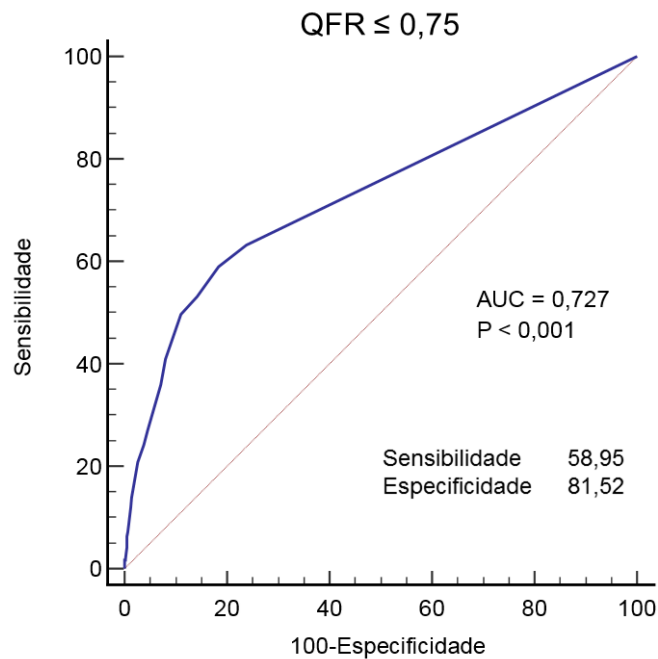
Figura 12 - Performance diagnóstica da CPM na detecção de defeito de perfusão com $\text{QFR} \leq 0,80$ como referência, na avaliação de 2010 territórios vasculares



Fonte: Produção do autor.

CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; QFR: Razão de fluxo quantitativo; AUC: Área sob a curva ROC; p: Probabilidade de significância.

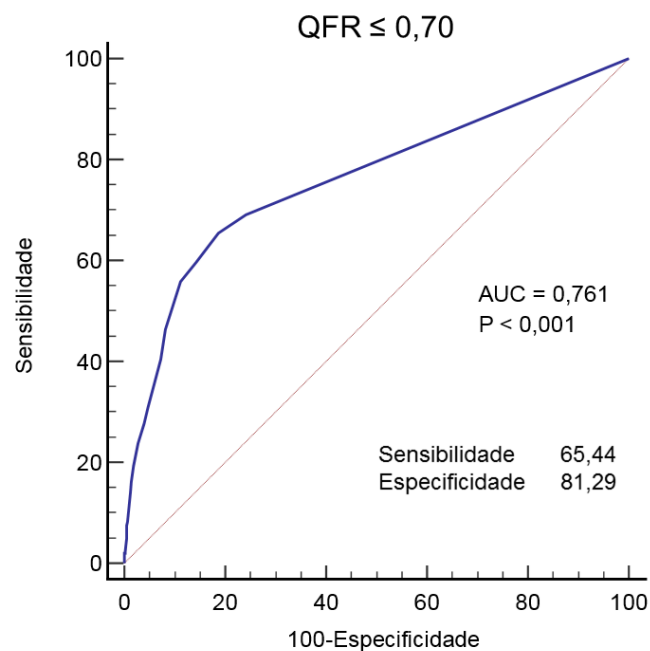
Figura 13 - Performance diagnóstica da CPM na detecção de defeito de perfusão com QFR $\leq 0,75$ como referência, na avaliação de 2010 territórios vasculares



Fonte: Produção do autor.

CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; QFR: Razão de fluxo quantitativo; AUC: Área sob a curva ROC; p: Probabilidade de significância

Figura 14 - Performance diagnóstica da CPM na detecção de defeito de perfusão com QFR $\leq 0,70$ como referência, na avaliação de 2010 territórios vasculares



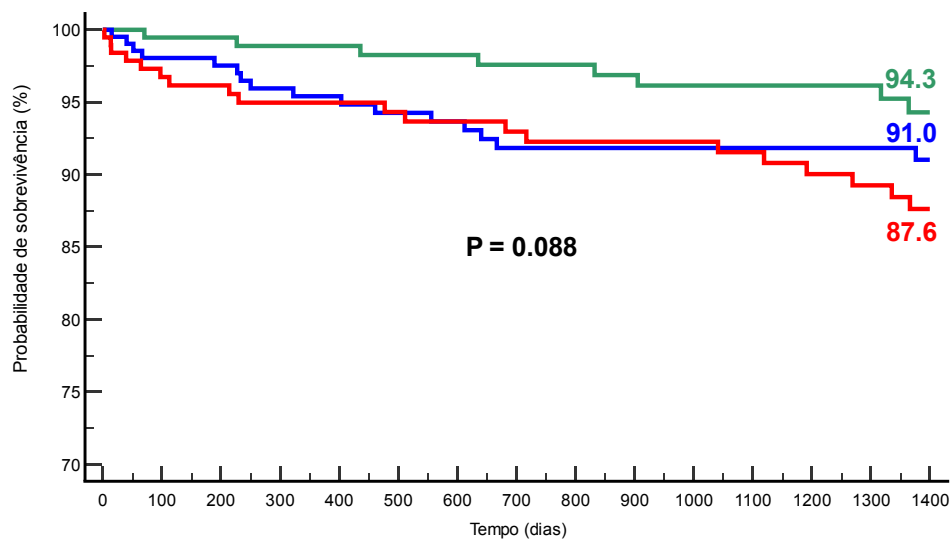
Fonte: Produção do autor.

CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica; QFR: Razão de fluxo quantitativo; AUC: Área sob a curva ROC; p: Probabilidade de significância.

4.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A análise de sobrevida é demonstrada nas Figuras 15, 16 e 17. O tempo de sobrevida foi censurado em 1.400 dias (tempo médio de acompanhamento). Em nossa análise, dois dos três índices prognósticos não foram capazes de discriminar diferentes taxas de sobrevida (escore de Leaman anatômico e defeito de perfusão na CPM). Apenas o escore de Leaman funcional baseado no QFR apresentou diferença entre os tercis com 94,3% *versus* 84,6% de probabilidade de sobrevida livre de eventos quando comparamos o escore funcional baixo e alto de Leaman (*Log-rank* $p = 0,005$, HR 2,86: 1,43-5,72).

Figura 15 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a gradação do escore de Leaman anatômico



Número em risco

Baixo Escore de Leaman Anatômico

219 183 172 166 162 154 146 142 138 134 129 118 115 109 98

Intermediário Escore de Leaman Anatômico

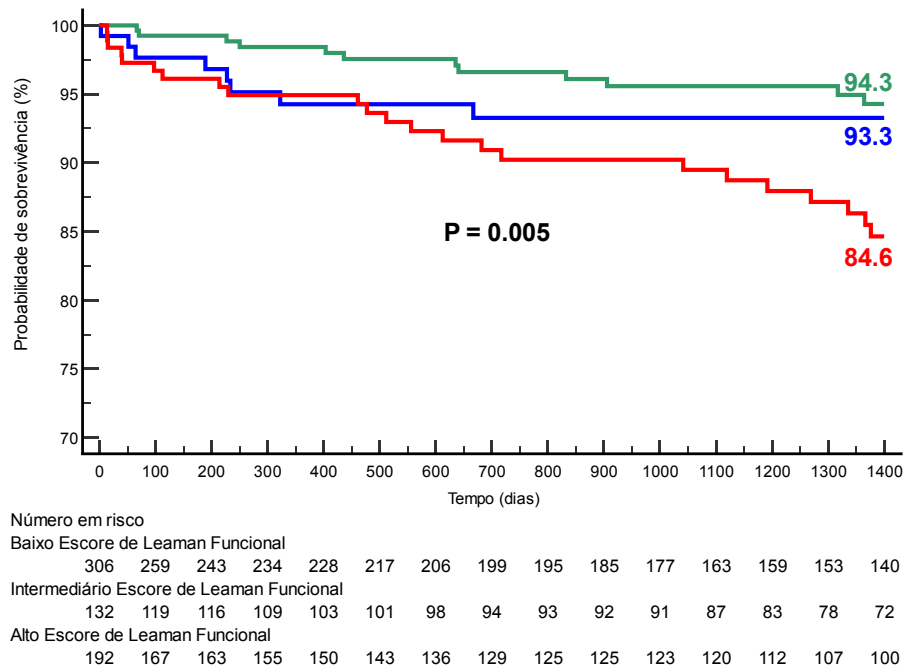
215 193 186 177 168 162 155 147 145 138 134 127 122 117 108

Alto Escore de Leaman Anatômico

196 169 164 155 151 145 139 133 130 130 128 125 117 112 106

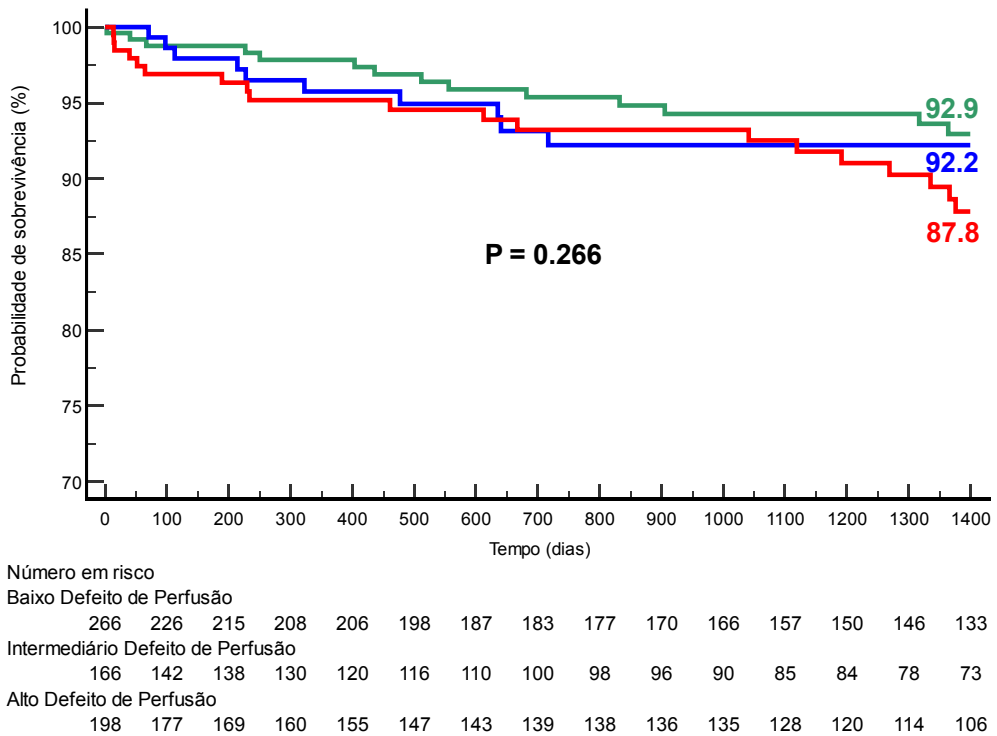
Fonte: Produção do autor.

Figura 16 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a gradação do escore de Leaman funcional



Fonte: Produção do autor.

Figura 17 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de eventos combinados, de acordo com a gradação da área do defeito de perfusão na CPM



Fonte: Produção do autor.

CPM: Cintilografia de perfusão miocárdica.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo foi o primeiro a demonstrar a relação entre QFR e CPM, combinada com carga aterosclerótica anatômica e funcional, e análise de sobrevida.

Os principais achados podem ser resumidos como: (1) há uma discordância significativa entre as modalidades de diagnóstico do QFR e CPM na identificação do significado funcional da doença arterial coronariana; (2) preditores de discordância foram relacionados com perfil de alto risco (DAC multiarterial, ICP prévia e FEVE); (3) observou-se que a melhor concordância ocorreu, principalmente, em pacientes sem DAC obstrutiva pela angiografia; e (4) a associação de avaliação funcional específica do vaso e risco miocárdico (escore de Leaman baseado no QFR) teve a melhor estratificação de risco para óbito por todas as causas e infarto agudo do miocárdio.

Além disso, demonstrou causas clínicas e angiográficas para a discordância entre QFR e CPM. A acurácia global do QFR, ao nível da lesão, para detectar isquemia na CPM, foi de 77,8% e, para detectar defeitos de perfusão, foi de 78,3%. Encontramos uma considerável discordância entre os métodos, com concordância total presente em apenas 51,9% dos pacientes, concordância parcial em 33,8%, concordância inadequada em 11,8% e discordância total em 2,5%. A grande maioria dos pacientes incluídos no grupo de concordância total possui lesões obstrutivas menores que 50% por análise visual ou possuem DAC uniarterial (83,3%); também são predominantemente sem defeitos de perfusão na CPM (90,7%) ou isquemia (92,7%). Em nossa análise, ficou demonstrado que, quanto maior a complexidade anatômica, maior o grau de discordância entre os métodos. De forma semelhante, quanto maior o defeito de perfusão ou isquemia, maior a discordância.

Os dois estudos prévios que avaliaram diretamente a relação entre a CPM e o QFR^{50,51} encontraram acurácias diagnósticas muito distintas entre si porque avaliaram populações também muito diferentes. O estudo que encontrou uma acurácia global do QFR de 90% para detecção de isquemia também apresentou uma mediana do QFR de 0,96 e mediana do SDS de 0⁵⁰. O outro estudo⁵¹ que demonstrou uma acurácia global de 59% ao nível do paciente e 61% ao nível do território vascular possuía uma mediana do QFR de 0,84, demonstrando a maior carga aterosclerótica e isquêmica deste grupo de pacientes em relação ao grupo do estudo anterior. Um terceiro estudo que envolveu CPM e QFR, apesar de não realizar comparações diretas entre esses dois métodos e sim entre cada um deles isoladamente e o FFR,

também encontrou diferentes acurácias⁵⁴. Quando avaliaram a população geral do estudo, que possuía uma complexidade anatômica menor, encontraram uma acurácia de 82%. Quando avaliaram apenas lesões intermediárias, e, conseqüentemente, maior complexidade anatômica, a acurácia foi de 69%. O nosso estudo, por incluir uma grande população, permitiu estratificar por grupos de concordância/discordância, encontrando resultados próximos aos estudos anteriores quando se avaliam isoladamente os diferentes grupos.

Do ponto de vista fisiológico, os métodos utilizados neste estudo apresentam grandes diferenças na avaliação da isquemia. A detecção de isquemia na CPM é baseada na detecção de diferenças regionais na perfusão ventricular esquerda. Desta forma, a CPM pode ser ineficaz na detecção de isquemia em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial ou com disfunção microvascular coronariana (DMC), situações em que esse gradiente de perfusão normalmente não seria observado⁶⁰. Ao contrário da CPM, o QFR avalia a isquemia ao nível do vaso, não sofrendo variações com a presença ou ausência de lesões obstrutivas em outra artéria coronária. Entretanto, esse método é incapaz de avaliar a isquemia decorrente da DMC. Devido ao caráter multifatorial da isquemia, ora envolvendo lesões obstrutivas epicárdicas, ora com a presença de DMC, e, até mesmo, com a combinação desses fatores, fica clara a dificuldade de mensurar a isquemia por um dos métodos em estudo e por algum outro atual método. Às vezes, é necessário combinar diferentes ferramentas para investigar a presença de isquemia de forma adequada⁶¹⁻⁶³.

A angiografia demonstrou maior concordância com o QFR do que com a CPM. Isso foi demonstrado quando reclassificamos os pacientes como sem DAC significativa, uniarterial, biarterial e triarterial. Isso pode ser parcialmente explicado porque ambos os métodos têm a mesma base (a coronariografia propriamente dita), apesar da superioridade do QFR sobre a angiografia já ter sido demonstrada em estudo clínico⁴⁹.

A performance diagnóstica da CPM para detecção de significância funcional por diferentes e relevantes valores de QFR foi avaliada utilizando curvas ROC. Os valores de AUC foram calculados para valores de QFR de $\leq 0,80$, $\leq 0,75$ e $\leq 0,70$ e aumentaram à medida que os valores de QFR diminuíram, indicando melhor desempenho preditivo da CPM. Os valores da AUC foram 0,711, 0,727 e 0,761, respectivamente. A CPM exibiu alta especificidade ($> 80\%$) em todos os três cenários, sugerindo que é altamente preciso para descartar DAC significativa quando o QFR

está acima dos limites avaliados. No entanto, a sensibilidade da CPM foi relativamente baixa (50,22% a 65,44%), indicando que se pode subdiagnosticar DAC significativa nos pacientes. A esse respeito, deve-se destacar que a discordância ocorreu, principalmente, em pacientes com maior risco de eventos clínicos e naqueles que mais se beneficiariam de uma avaliação de risco precisa: doença multiarterial, FEVE baixa e ICP prévia (todos preditores independentes de discordância maior entre QFR e CPM). Por outro lado, quando utilizamos a área de isquemia ao invés da área do defeito de perfusão, não encontramos uma boa AUC, demonstrando, mais uma vez, a falta de boa correlação entre os métodos.

Também invertemos o padrão-ouro, utilizando a CPM como referência, com o objetivo de identificar o melhor valor de QFR que represente uma área de isquemia clinicamente relevante ($SDS \geq 7$). Apesar da grande AUC e do ponto de corte ótimo $\leq 0,66$ para o QFR (Youden index $J=0,5078$), encontramos um valor preditivo positivo muito baixo (7,23%) e muito elevado valor preditivo negativo (99,3%). Este muito baixo VPP diminui consideravelmente o valor clínico dessa informação. Ademais, este baixo VPP reflete a baixa prevalência de territórios com moderada a alta área de isquemia na população do nosso estudo (apenas 1,7% dos territórios). A performance diagnóstica do QFR na detecção de uma área de isquemia maior que 5% ($SDS \geq 4$) demonstrou, também, uma boa AUC, com um ponto de corte ótimo $\leq 0,91$ para o QFR (Youden index $J=0,4556$); mas, novamente, com um muito baixo valor preditivo positivo (14%) e muito elevado valor preditivo negativo (98,8%). Outra vez, o baixo VPP deve-se, também, ao pequeno número de territórios com isquemia maior que 5% (apenas 6% dos territórios). Assim, observamos uma relação inversa e contínua entre a área de isquemia identificada na CPM e o valor do QFR. Sejr-Hansen et al.⁵¹ encontraram um ponto de corte $\leq 0,78$ para o QFR quando utilizaram a CPM e RMC como referência para isquemia miocárdica, sendo esta definida como $SDS \geq 4$ para CPM e ≥ 2 defeitos em segmentos contíguos para a RMC. Strähl et al. (52) demonstraram um ponto de corte do QFR $\leq 0,81$ utilizando o PET como referência para uma área de isquemia representada por $SSS \geq 4$. Nenhum dos estudos prévios definiu um ponto de corte isoladamente para a CPM ou definiu um ponto de corte para uma área de isquemia mais relevante. Assim, observamos uma relação inversa e contínua entre a área de isquemia identificada na CPM e o valor do QFR.

O uso generalizado de testes de isquemia na identificação de doença arterial coronariana obstrutiva deveu-se às altas taxas de complicações iniciais e à disponibilidade limitada após a introdução da angiografia coronariana invasiva na década de 1960. Estudos posteriores a esse desenvolvimento estabeleceram o poderoso valor prognóstico do teste de isquemia, e esses avanços moldaram a prática da Cardiologia Clínica nos últimos 50 anos. No entanto, os benefícios prognósticos da revascularização coronária têm sido amplamente testados e debatidos. Descobertas recentes do estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*) não mostraram nenhum benefício prognóstico da revascularização coronariana em pacientes com doença arterial coronariana estável e isquemia miocárdica após uma mediana de 3 anos de acompanhamento. Reynolds et al.⁶⁴ mostraram em um subestudo do ISQUEMIA que a gravidade da DAC foi um forte preditor de resultado em quase todos os desfechos clínicos, incluindo morte por todas as causas, morte cardiovascular e infarto do miocárdio. Em contraste, a extensão da isquemia é um pobre discriminador de risco para a maioria dos desfechos clínicos, embora um pequeno risco possa ser evidenciado para infarto não fatal. Portanto, foi sugerido um benefício prognóstico das avaliações anatômicas dos pacientes, em vez de teste de isquemia funcional⁶⁵. No entanto, nosso trabalho sugere que a combinação de uma avaliação funcional específica do vaso combinada com a carga aterosclerótica da DAC (escore de Leaman funcional baseado no QFR) forneceu a melhor discriminação de risco.

5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente trabalho tem algumas limitações que precisam ser reconhecidas. Em primeiro lugar, o estudo foi realizado em um único centro, o que pode limitar a generalização de nossos resultados para outras populações. Em segundo lugar, usamos apenas a CPM como teste funcional não invasivo; isto pode não ser representativo de todos os métodos disponíveis para avaliação da gravidade funcional da DAC. Finalmente, nosso estudo foi de natureza retrospectiva, ocasionando uma exclusão considerável de pacientes devido à impossibilidade técnica de análise off-line do QFR, fato já foi observado anteriormente^{54,66}; isto pode ter introduzido algum grau de viés de seleção e limitado nossa capacidade de controlar variáveis de confusão.

Também não avaliamos os diferentes tratamentos aos quais os pacientes foram submetidos e possíveis interações com as análises de sobrevida.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O presente estudo destaca a discordância entre QFR e CPM na identificação do significado funcional da doença arterial coronariana, com uma proporção significativa de discordância. Os preditores de discordância foram relacionados a um perfil de alto risco, incluindo doença multiarterial, ICP prévia e FEVE. Nossos achados sugerem que a avaliação funcional baseada no QFR combinada com o risco miocárdico (escore de Leaman baseado no QFR) fornece a melhor estratificação de risco para o desfecho composto por óbito por todas as causas e infarto agudo do miocárdio. O estudo ressalta a importância de utilizar múltiplas modalidades de diagnóstico e avaliação de risco individualizada para o manejo ideal de pacientes com DAC suspeita ou conhecida.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Gibbons RJ. Myocardial ischemia in the management of chronic coronary artery disease: past and present. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):e011615.
2. Chaitman BR. The changing role of the exercise electrocardiogram as a diagnostic and prognostic test for chronic ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Nov;8(5):1195-210.
3. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress Echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc*. 1995 Feb;70(1):16-27.
4. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S. Use of technetium-99m isonitrite (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol*. 1989 Aug;64(5):270-5.
5. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, et al. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug;78(7):713-36.
6. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Apr;15(5):1032-42.
7. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):453-60.
8. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging -Executive Summary. *Circulation*. 2003 Sep 16;108(11):1404-18.
9. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Mar;7(3):464-71.
10. Shaw L, Iskandrian A. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nuclear Cardiol*. 2004 Apr;11(2):171-85.

11. Farzaneh-Far A, Phillips HR, Shaw LK, Starr AZ, Fiuzat M, O'Connor CM, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;5(7):715-24.
12. Dorbala S, di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan;61(2):176-84.
13. Murthy VL, Bateman TM, Chen W, Malhotra S, Miller EJ, Ruddy TD, et al. Impact of the ISCHEMIA Trial on stress nuclear myocardial perfusion imaging. *J Nuclear Med*. 2020 Jul 1;61(7):962-4.
14. 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 Jun 17;107(23):2900-7.
15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16.
16. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1283-91.
17. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1395-407.
18. Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of early revascularization based on inducible ischemia and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul;80(3):202-15.
19. Feres F, Costa R, Siqueira D, Costa Jr J, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):1-81.
20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
21. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *New Engl J Med*. 1996 Jun 27;334(26):1703-8.

22. Bech GJW, de Bruyne B, Pijls NHJ, de Muinck ED, Hoorntje JCA, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2928-34.
23. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May;49(21):2105-11.
24. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015 Dec 1;36(45):3182-8.
25. Tonino PAL, de Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve *versus* angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):213-24.
26. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul;56(3):177-84.
27. de Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI *versus* medical therapy in stable coronary disease. *New Engl J Med*. 2012 Sep 13;367(11):991-1001.
28. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):180-6.
29. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *New Engl J Med*. 2017 May 11;376(19):1824-34.
30. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio *versus* fractional flow reserve to guide PCI. *New Engl J Med*. 2017 May 11;376(19):1813-23.
31. Dattilo PB, Prasad A, Honeycutt E, Wang TY, Messenger JC. contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec;60(22):2337-9.
32. Pothineni N v., Shah NN, Rochlani Y, Nairooz R, Raina S, Leeser MA, et al. U.S. Trends in inpatient utilization of fractional flow reserve and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb;67(6):732-3.

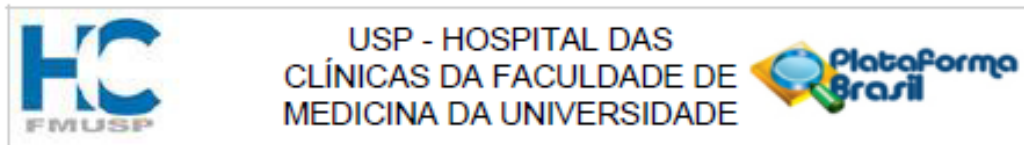
33. Tu S, Barbato E, Köszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, et al. fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jul;7(7):768-77.
34. Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, Lakkas LS, Nakatani S, Bourantas CV, 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 Sep;10(5):574-83.
35. Pantos I, Katritsis D. Fractional flow reserve derived from coronary imaging and computational fluid dynamics. *Int Cardiol.* 2014;9(3):145-50.
36. Kopanidis A, Pantos I, Theodorakakos A, Tzanalaidou E, Katritsis D. Fractional flow reserve derived from conventional coronary angiograms and computational fluid dynamics. *Int J Cardiol.* 2015 Jul;190:187-9.
37. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Oct;9(19):2024-35.
38. Masdjedi K, Tanaka N, van Belle E, Porouchani S, Linke A, Woitek FW, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. *EuroIntervention.* 2022 Apr;17(18):1498-505.
39. Fearon WF, Achenbach S, Engstrom T, Assali A, Shlofmitz R, Jeremias A, et al. Accuracy of fractional flow reserve derived from coronary angiography. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):477-84.
40. Morris PD, Ryan D, Morton AC, Lycett R, Lawford PV, Hose DR, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(2):149-57.
41. Li J, Gong Y, Wang W, Yang Q, Liu B, Lu Y, et al. Accuracy of computational pressure-fluid dynamics applied to coronary angiography to derive fractional flow reserve: FLASH FFR. *Cardiovasc Res.* 2020 Jun 1;116(7):1349-56.
42. Escaned J, Faria D, Shabbir A, Wang L, Tu S, Gonzalo N, et al. Functional coronary angiography to assess epicardial vessels and the microcirculation. In: *The PCR-EAPCI percutaneous interventional cardiovascular medicine textbook. First Edition.* 2022.
43. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec;70(25):3077-87.

44. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 17;7(14):e009603.
45. Westra J, Tu S, Winther S, Nissen L, Vestergaard MB, Andersen BK, et al. Evaluation of coronary artery stenosis by quantitative flow ratio during invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 Mar;11(3):e007107.
46. Westra J, Tu S, Campo G, Qiao S, Matsuo H, Qu X, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: an individual patient-data meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Nov 9;94(5):693-701.
47. Cortés C, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, Rodríguez-Gabella T, Campo A, Gutiérrez H, et al. Quantitative flow ratio—Meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021 Apr 20;97(5):807–14.
48. Xu B, Tu S, Song L, Jin Z, Yu B, Fu G, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021 Dec;398(10317):2149-59.
49. Song L, Xu B, Tu S, Guan C, Jin Z, Yu B, et al. 2-Year Outcomes of angiographic quantitative flow ratio-guided coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Nov;80(22):2089-101.
50. Smit JM, Koning G, van Rosendael AR, Dibbets-Schneider P, Mertens BJ, Jukema JW, et al. Relationship between coronary contrast-flow quantitative flow ratio and myocardial ischemia assessed by SPECT MPI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Oct 6;44(11):1888-96.
51. Sejr-Hansen M, Westra J, Winther S, Tu S, Nissen L, Gormsen L, et al. Comparison of quantitative flow ratio and fractional flow reserve with myocardial perfusion scintigraphy and cardiovascular magnetic resonance as reference standard. A Dan-NICAD substudy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar 19;36(3):395-402.
52. Strähl M, Schindler M, Keller LS, Holy E, Jakob P, Siegrist PT, et al. Diagnostic performance of angiography-based quantitative flow ratio for the identification of myocardial ischemia as assessed by ¹³N-ammonia myocardial perfusion imaging positron emission tomography. *Int J Cardiol.* 2020 Sep;314:13-9.
53. Dettori R, Frick M, Burgmaier K, Lubberich RK, Hellmich M, Marx N, et al. Quantitative flow ratio is associated with extent and severity of ischemia in non-culprit lesions of patients with myocardial infarction. *J Clin Med.* 2021 Sep 30;10(19):4535.

54. van Diemen PA, Driessen RS, Kooistra RA, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Boellaard R, et al. Comparison between the performance of quantitative flow ratio and perfusion imaging for diagnosing myocardial ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep;13(9):1976-85.
55. Cerqueira M. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *J Nuclear Cardiol*. 2002 Mar;9(2):240-5.
56. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wang FP, Van Train K, Matzer L, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov;22(5):1455-64.
57. Chang Y, Chen L, Westra J, Sun Z, Guan C, Zhang Y, et al. Reproducibility of quantitative flow ratio: An inter-core laboratory variability study. *Cardiol J*. 2020 Jun 21;27(3):230-7.
58. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981 Feb;63(2):285-99.
59. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005 Aug;1(2):219-27.
60. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020 Oct 1;41(37):3504-20.
61. Vilchez-Tschischke JP, Sanz Sánchez J, Fernández Peregrina E, Díez Gil JL, Pinto and, ME, Garcia-Garcia HM. Coronary physiology at the cath lab. *REC Interv Cardiol*. 2022;4:319-28
62. Fu B, Wei X, Lin Y, Chen J, Yu D. Pathophysiologic basis and diagnostic approaches for ischemia with non-obstructive coronary arteries: a literature review. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 17;9:731059.
63. Zhou J, Onuma Y, Garg S, Kotoku N, Kageyama S, Masuda S, et al. Angiography derived assessment of the coronary microcirculation: is it ready for prime time? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022 Jul 3;20(7):549-66.

64. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA trial based on coronary artery disease and ischemia severity. *Circulation*. 2021 Sep 28;144(13):1024-38.
65. Newby DE, Williams MC, Dweck MR. Forget Ischemia: It's All about the plaque. *Circulation*. 2021 Sep 28;144(13):1039--41.
66. de Moura Santos L, Borges Carvalho W, Ribeiro MH, Medeiros Lopes MAAA, da Silva EF, Fukushima JT, et al. Offline assessment of the quantitative flow ratio: is it useful in clinical practice? *J Invasive Cardiol*. 2022 Aug;34(8):E620-6.

ANEXO A – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Razão de Fluxo Quantitativo (QFR) na Avaliação do Significado Funcional de Estenoses de Artérias Coronárias: Análise Comparativa com a Cintilografia de Perfusão Miocárdica.

Pesquisador: Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09228019.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.312.358

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto intitulado "Razão de Fluxo Quantitativo (QFR) na Avaliação do Significado Funcional de Estenoses de Artérias Coronárias: Análise Comparativa com a Cintilografia de Perfusão Miocárdica" sob número CAAE: 09228019.6.0000.0068.

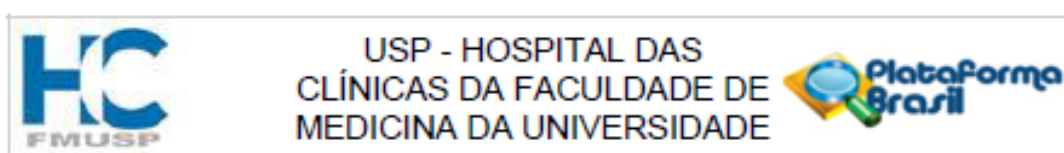
Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador descreve, como objetivos da pesquisa: - Determinar o Valor ótimo da Razão de Fluxo Quantitativo que se correlaciona com uma área de isquemia clinicamente significativa (> 10%) na cintilografia de perfusão miocárdica.- Comparar o diâmetro luminal mínimo por angiografia coronária quantitativa (QCA), o percentual de estenose e a área de estenose com a área de isquemia da cintilografia miocárdica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo transversal e retrospectivo, sem riscos aos pacientes. Quanto ao risco de quebra de confidencialidade, os autores manterão em sigilo a identidade dos pacientes presentes na amostra. Quanto ao benefício, está a possibilidade de substituir parcialmente a indicação de uma prova funcional não-invasiva (cintilografia de perfusão miocárdica, por exemplo), nas situações em que pacientes se submetem a uma cineangiocoronariografia sem prova funcional prévia.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.312.358

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto original, cujo racional está bem fundamentado: Ainda não existem estudos que estabeleçam a relação entre a área de isquemia miocárdica identificada pela cintilografia de perfusão miocárdica e o valor do Razão de Fluxo Quantitativo. Mesmo não sendo possível estabelecer relações causais, o presente estudo transversal pode possibilitar resultados positivos, que podem servir como parâmetro para futuros estudos.

De forma a atender os objetivos traçados, o pesquisador definiu amostra de 300 pacientes. A população do estudo será obtida por meio de análise retrospectiva do prontuário eletrônico do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/FMUSP). A amostra inicial englobará pacientes que se submeteram a cintilografia de perfusão miocárdica associada (ao estresse físico ou farmacológico) e a cineangiocoronariografia após um período máximo de três meses. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos. As variáveis a serem analisadas também estão claras, e bem definidas. A metodologia está compatível com o delineamento e objetivos propostos. Os desfechos primários e secundários estão bem definidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Por se tratar de estudo transversal com base em análise de dados em prontuário, dispensa-se a necessidade de TCLE. Sem considerações quanto aos demais termos de apresentação obrigatória.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, sem objeções.

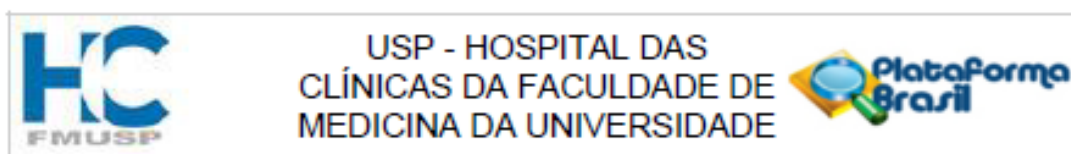
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1178825.pdf	08/03/2019 21:35:19		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.312.558

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_corrigido_pos.docx	08/03/2019 21:35:08	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Declaracao_ausencia_custos.pdf	08/03/2019 21:34:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma_projeto.docx	08/03/2019 21:34:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_compromisso.pdf	08/03/2019 21:34:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_ASSINADO.pdf	08/03/2019 21:34:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	08/03/2019 21:33:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Maio de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – Artigo relacionado à tese

Publicado no Journal of Invasive Cardiology em Agosto de 2022
J Invasive Cardiol. 2022 Aug;34(8):E620-E626. PMID: 35920731

 Original Research

Offline Assessment of the Quantitative Flow Ratio: Is it Useful in Clinical Practice?

Luciano de Moura Santos, MD^{1,2}; Wenderval Borges Carvalho Júnior, MD²;
Marcelo Harada Ribeiro, MD¹; Maria Antonieta A.A. Medeiros Lopes, MD¹;
Eduardo Freitas da Silva, PhD³; Julia Tizue Fukushima, MSc¹;
Alexandre Antônio Cunha Abizaid, MD, PhD¹, Carlos M. Campos, MD, PhD^{1,4}

Abstract

Introduction. Fractional flow reserve (FFR) has been established as the gold standard in the physiological assessment of coronary obstructions severity. However, the need to insert an intracoronary pressure guidewire is a factor that limits its use. Quantitative flow ratio (QFR) is a method that infers the value of FFR from 3-dimensional quantitative coronary angiography (3D-QCA), eliminating the use of a pressure wire and coronary hyperemia. The present study aims to evaluate the diagnostic accuracy of QFR and 3D-QCA in comparison with FFR for the identification of significant obstructive coronary lesions (FFR \leq 0.80) and the feasibility to assess QFR in a cohort of patients without dedicated angiographic acquisition. **Methods.** Consecutive patients with coronary angiography with moderate obstructive lesions that had previous FFR measurement were evaluated. Validation of QFR was assessed by the area under the curve (AUC) and other statistical tools, using FFR as the reference method. **Results.** Seventy-five arteries from 69 patients were evaluated. The accuracy of the QFR to detect FFR \leq 0.80 was 84.0% (95% confidence interval, 75.6-92.4). The correlation and agreement between FFR and QFR were $r=0.54$ ($P<.01$) and mean difference was -0.02 ± 0.09 ($P=.09$), respectively. The AUC of QFR and 3D-QCA identifying stenosis $>50\%$ was 0.854 and 0.755, respectively ($P=.09$). **Conclusion.** QFR demonstrated good accuracy compared with FFR for the assessment of moderate obstructive coronary lesions in an unselected clinical practice population. However, many patients were excluded from the analysis and there was no statistical difference between the receiver operator characteristic curves of the QFR and percent diameter stenosis.

J INVASIVE CARDIOL 2022;34(8):E620-E626.

Key words: fractional flow reserve, quantitative coronary angiography, quantitative flow ratio

Fractional flow reserve (FFR) was established as the gold standard for the physiological assessment of the severity of coronary artery obstructions. Several randomized studies showed its role in determining which patients may benefit from coronary revascularization.¹⁻³ However, despite robust information on the use of invasive physiological assessment, the routine use of FFR is still quite limited.⁴⁻⁸ This is justified because it is an invasive method, requiring coronary instrumentation, with a risk that is not entirely negligible and a high cost.⁹ Thus, the use of a method with easy access, easy execution, lower cost, lower risk, and good accuracy could increase the use of physiological assessment.

In this context, the quantitative flow ratio (QFR) aims to infer the value of the FFR based on 3-dimensional quantitative coronary angiography (3D-QCA) and the use of computational

fluid dynamics.⁹⁻¹⁵ Despite the recent start of development, there are some studies in the literature that have validated this tool.¹⁶⁻¹⁹ The present study is a real-world analysis dedicated to moderate lesions that aims to determine the accuracy of QFR and 3D-QCA in detecting FFR-positive lesions, to compare its accuracy with quantitative angiography alone, and to assess its applicability in daily practice.

Methods

Study design. This is an observational, retrospective, single-center study designed to assess the diagnostic accuracy of QFR and 3D-QCA in identifying hemodynamically significant coronary obstructions, using the FFR as the gold standard. The Human

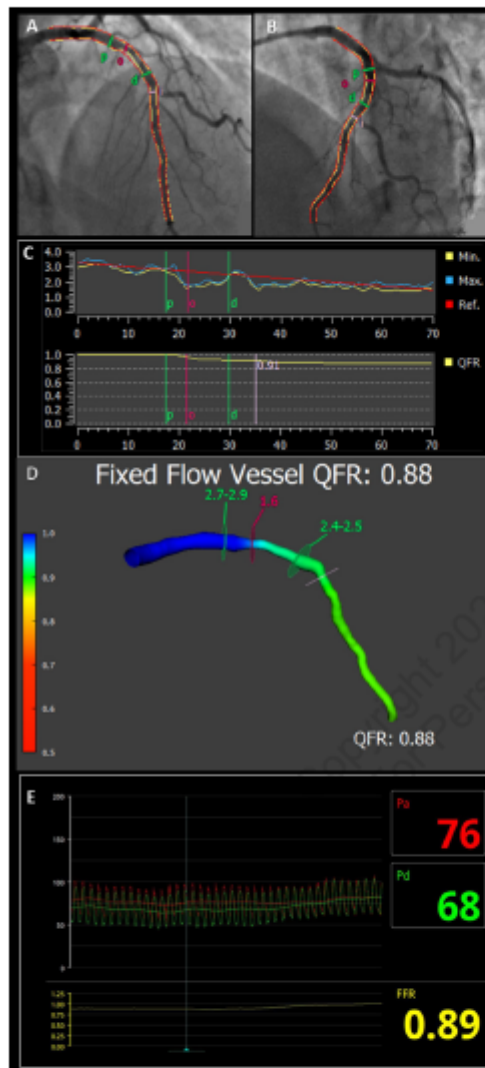


FIGURE 1. Assessment of a moderate lesion in the mid left anterior descending (LAD) coronary artery by quantitative flow ratio (QFR) and fractional flow reserve (FFR). (A, B) Quantitative coronary analysis of 2 LAD orthogonal angiographic projections. (C) LAD diameters determined by the 2 angiographic projections demonstrating lesion length, reference diameters, and minimal lumen diameter. (D) QFR results derived from 3-dimensional (3D) reconstruction of the LAD (C) and FFR tracing (E) during hyperemia with adenosine.

Research Ethics Committee of the Institute of Cardiology of the Federal District approved the questionnaire and methodology for this study (Ethics approval number 4.206.962). We selected all consecutive patients who underwent FFR between January 2014 and January 2016. FFR measurements were performed on either the same day as the coronary angiography or on subsequent days. Clinical and angiographic characteristics were collected for all patients and vessels.

Coronary angiography. Coronary angiographies were evaluated with dedicated software for the analysis of the QFR (Medis Suite, QAngio XA 3D; Medis Medical Imaging System). During the analysis of the QFR, patients/vessels that had impeding conditions for the determination of QFR were excluded. The coronary angiographies used to evaluate QFR were performed with 5-Fr or 6-Fr angiographic catheters, through radial or femoral access, with nitrate administration prior to coronary angiography and with manual contrast injection. Four to 6 image acquisitions were performed for the left coronary artery and 2 to 3 were performed for the right coronary artery, at 15 or 30 frames/second. The images were stored on CD-ROM/DVD-ROM.

FFR measurement. The FFR procedures were performed on patients with 40% to 80% stenosis and reference diameter >2 mm by visual assessment, without noninvasive functional tests prior to catheterization or with functional tests that were not consistent with the clinical presentation presented by the patient. A 6-Fr guide catheter without side hole was used. We used PressureWire Aerts or PressureWire Certus guides (St Jude Medical), with previous use of 200 µg of intracoronary nitroglycerin. The hyperemia was performed with intravenous administration of 140 µg/kg/min adenosine solution. The FFR value was determined after reaching maximum hyperemia with a stable curve for at least 10 seconds. Then, the pressure wire was pulled up to the tip of the catheter for a new check for correct equalization of the pressure curves. When this was not verified, the procedure was repeated. A FFR ≤.80 was considered the diagnostic cutoff.

Three-dimensional reconstruction and QFR measurement. The QFR assessment was performed by a Medis-trained and certified researcher who was blinded to the FFR result. Frames were chosen at the end of diastole for 2 projections of the same coronary artery, at least 25° apart. An anatomical landmark was identified in both projections to link them. Another landmark in 1 of the images can be selected. After that, proximal and distal points were placed in the target vessel. This segment was evaluated, whenever possible, between the point closest to the ostium (and after the tip of the catheter in the case of the right coronary) and distal to the last lesion. The corresponding points in the other projection were automatically determined and the contours in both vessels were also detected automatically. When a satisfactory automatic contour was not obtained, manual adjustments

were made. A 3D vessel segment model was built based on the automatic contour of the vessel, as well as the calculation of the minimum and maximum diameters of that segment. At this step, additional adjustments in the correspondence between the vessel segments were still needed. It was essential to check the reference diameters and correct them, when necessary. Thereafter, the QFR was calculated using an empirical hyperemic flow velocity through the vessel (fixed flow QFR). Another way of calculating the QFR is to use the frame count to calculate the velocity of the vessel-related contrast flow in one of the angiograms (contrast QFR). However, for standardization purposes, only fixed flow QFR was used in this series. The software computed the pressure drop along the vessel, allowing establishment of the QFR at any point (Figure 1). As part of the process, QCA was also performed, with measurement of the extension obstructions, reference diameter, minimum luminal diameter, and percentage of diameter stenosis (%DS) based on both diameter and area. A %DS $\geq 50\%$ was defined as positive.

Statistical analysis. The evaluation of the primary objectives of the study was analyzed based on the diagnostic set, which included patients/vessels with QFR, QCA, and FFR evaluated. Thus, there was no data complement for missing values. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. The bilateral confidence interval (CI) of 95% of the primary outcome was estimated at vessel and patient levels. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the QFR and QCA—with the FFR as the reference standard—were calculated, and the 95% CIs were added, as appropriate. The Pearson's correlation (*r*) between FFR and QFR was obtained after natural log transformation since their distribution was not normal.

To consider the effect of the data grouped in the paired observations, generalized estimation equations (GEEs) with

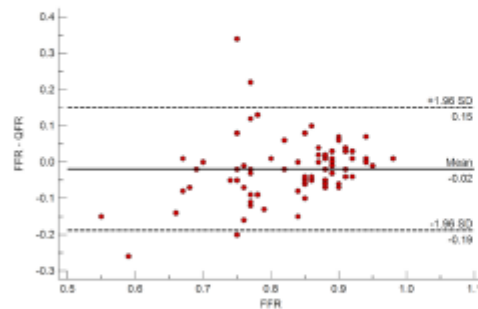


FIGURE 2. Bland-Altman plot of quantitative flow ratio (QFR) and fractional flow reserve (FFR) results. The mean difference between the 2 methods was -0.02 ± 0.09 .

interchangeable correlation matrix and logit link function were used to analyze sensitivity, specificity, NPV, and PPV at the vessel level. Proc Genmod (SAS Institute, Inc) with the "repeated" command was used. The operating curves of the QFR and QCA receiver with the FFR as the gold standard were estimated using the logistic regression model with GEE at the vessel level. The agreement between QFR and FFR was assessed using the Bland-Altman graph. The correlation between QFR and QCA with FFR was determined by Pearson's correlation coefficient. Paired comparisons between QFR and FFR were made using the Student's paired *t* test.

Paired comparisons between receiver-operating characteristic curves were performed with DeLong tests using MedCalc, version 19.6 (MedCalc Software, Ltd). All other statistical analyses were performed using SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc). A *P*-value $< .05$ was considered an indication of statistical significance.

Results

Out of 102 patients and 143 arteries assessed by FFR, 68 arterial segments (47%) were excluded because of impeding conditions for the determination of QFR. The most frequent reason (64.6%) was the lack of projections $< 25^\circ$ apart and too much overlap or

TABLE 1. Baseline characteristics.

Characteristics	Patients (n = 69)
Age (years)	64.55 \pm 12.15
Male	38 (55.1%)
Body mass index (kg/m ²)	27.8 \pm 6.4
Comorbidities	
Hypertension	49 (71%)
Dyslipidemia	13 (19%)
Smoking	9 (13%)
Diabetes mellitus	15 (22%)
Obesity (body mass index > 30 kg/m ²)	17 (25%)
Family history of CAD	13 (19%)
Previous AMI	11 (16%)
Stroke	0 (0%)
Peripheral vascular disease	0 (0%)
Clinical presentation	
Stable angina	25 (36.3%)
Atypical angina	23 (33.3%)
Non-ST-segment elevation MI	21 (30.4%)
ST-segment-elevation MI	0 (%)

Data presented as mean \pm standard deviation or number (%).

TABLE 2. Angiographic characteristics.

Characteristic	Lesions (n = 75)
Coronary vessel	
Left anterior descending	43 (57.4%)
Circumflex	6 (8%)
Right coronary artery	22 (29.3%)
Diagonal branch	2 (2.7%)
Marginal branch	1 (1.3%)
Posterior descending artery	1 (1.3%)
Quantitative coronary angiography	
Lesion length (mm)	18.95 ± 12.97
Reference diameter (mm)	2.43 ± 0.49
Minimal lumen diameter (mm)	1.31 ± 0.32
Diameter stenosis (%)	46.2 ± 7.4
Stenosis area (%)	59.9 ± 10.6

Data presented as mean ± standard deviation or number (%).

TABLE 3. Diagnostic performance of quantitative flow ratio.

QFR Measurement	Lesions (n = 75)
Accuracy	84.0 (75.6 to 92.4)
Area under curve	0.85 (0.75 to 0.92)
Sensitivity	67.9 (47.6 to 84.1)
Specificity	93.6 (82.5 to 98.7)
Positive predictive value	86.4 (65.2 to 95.5)
Negative predictive value	83.0 (70.4 to 90.9)
Likelihood ratio positive	10.29 (1.97 to 28.4)
Likelihood ratio negative	0.34 (0.23 to 0.53)

Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value are presented as a percentage and 95% confidence interval (95% CI). Values for accuracy, area under the curve, and likelihood ratios (positive and negative) are presented as number and 95% CI. QFR - quantitative flow ratio.

foreshortening. Other conditions were inadequate image quality (5.9%), ostial right coronary artery (3.0%), distal left main/proximal circumflex (1.5%), and atrial fibrillation (1.5%). Moreover, 23.5% of the coronary arteries could not be evaluated due to no calibration or Isocenter data present. The final sample involved 69 patients and 75 arteries in which it was possible to calculate the QFR.

Clinical characteristics are shown in Table 1. The mean age was 64.55 ± 12.15 years, 22% had diabetes, 16% had previous myocardial infarction, and 30.4% had acute coronary syndrome upon presentation. Table 2 describes patient angiographic

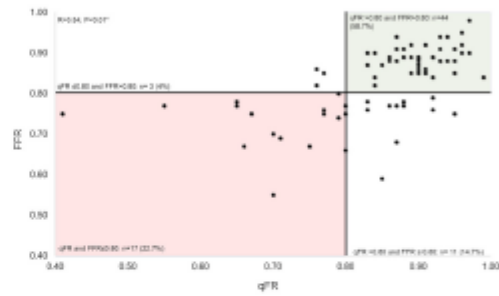


FIGURE 3. Correlation between quantitative flow ratio (QFR) and fractional flow reserve (FFR) results. There was a significant positive correlation between the 2 methods. *Pearson's correlation coefficient was obtained after natural logarithmic transformation.

characteristics. The left anterior descending coronary artery was studied in 57.4% of cases, mean lesion length was 18.95 ± 12.97 mm, and mean %DS was 46.2 ± 7.4%.

FFR and QFR findings. The mean FFR value of the 75 arteries evaluated was 0.83 ± 0.09. A positive FFR (≤0.80) was identified in 28 patients (40.5%) and 28 arteries (37.3%), with a mean value of 0.71 ± 0.06. A negative FFR (>0.80) was found in 41 patients (59.5%) and 47 arteries (62.7%), with a mean value of 0.89 ± 0.03.

The mean QFR value of the 75 arteries evaluated was 0.85 ± 0.1. A positive QFR (≤0.80) was identified in 20 patients (29%) and in 20 arteries (26.7%), with a mean value of 0.71 ± 0.1. A negative QFR (>0.80) was found in 49 patients (71%) and 55 arteries (73.3%), with a mean value of 0.90 ± 0.04.

Correlation and agreement. We found a good agreement between FFR and QFR (mean difference, -0.02 ± 0.09; P=.09), as shown in Figure 2. There was a moderate correlation between FFR and QFR (r=0.54; P<.01) and good concordance (in 81.4% of cases) between FFR and QFR for positive and negative values (Figure 3).

Accuracy of QFR and QCA. The accuracy of QFR per vessel was 84.0% (95% CI, 75.6-92.4). Sensitivity and specificity were 67.9% (95% CI, 47.6-84.1) and 93.4% (95% CI, 82.5-98.7), respectively. The positive and negative prediction values of the QFR were 86.4% (95% CI, 65.2-95.5) and 83.0% (95% CI, 70.4-90.9), respectively (Table 3).

The accuracy of 3D-QCA per vessel was 72.0% (95% CI, 61.3-82.7); it was 69.1% at the patient level (95% CI, 58.1-80.1). Sensitivity and specificity with QCA were 42.8% (95% CI, 26.2-61.3) and 89.4% (95% CI, 76.7-95.6), respectively. The positive and negative prediction values of the QCA were 71.7% (95% CI, 46.4-88.2) and 71.6% (95% CI, 58.2-82.1), respectively.

As shown in Figure 4, QFR had the absolute largest area under the curve value when compared with %DS, but no statistical

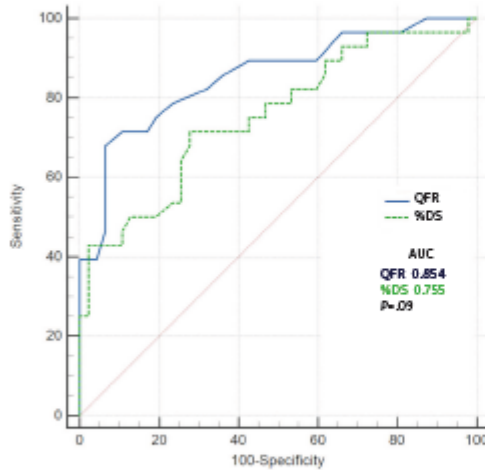


FIGURE 4. Receiver operator characteristic curves of different quantitative angiographic methods to detect a fractional flow reserve (FFR) ≤ 0.80 . %DS = percent diameter stenosis; QFR = quantitative flow ratio.

difference was noted (QFR \times %DS = 0.854×0.755 ; standard error, 0.0585; z-statistic, 1.700; $P = .09$). In our series, when using the QFR value between 0.75 and 0.85 for a hybrid QFR-FFR decision-making strategy, we obtained a sensitivity of 100% and a specificity of 86.8%, with an area under the receiver operator characteristic curve of 0.97 (95% CI, 0.94-1.0).

Discussion

The main findings of the present study are as follows: (1) QFR analysis was feasible in just a little more than half of the cases in daily practice, when a dedicated acquisition protocol is not used; (2) QFR analysis demonstrated good agreement and accuracy and moderate correlation for detection of functionally significant lesions by FFR; and (3) no statistical difference was observed in the area under the receiver operator characteristic curve between QFR and %DS.

After an initial study with only 19 patients, a number of studies were carried out (73 to 306 patients and 84 to 330 vessels) to test the accuracy of QFR in detecting FFR-positive lesions. In prospective, observational studies, QFR accuracy ranges from 80% to 93.3%.¹⁴⁻¹⁹ However, there are limited data on its applicability in angiograms acquired in daily practice.

Our sample was based on patients with intermediate obstructions, according to the mean value and small standard deviation of the percentage of the stenosis diameter (46.2 ± 7.4). Furthermore, even in this population, we found a considerable rate of patients

with positive FFR (40.5%), demonstrating the usefulness of FFR for the therapeutic decision and, consequently, of the QFR in the assessment of moderate obstructions. This rate was higher than rates found in other studies, whose proportion of positive FFR ranged from 32.1% to 36%.¹⁴⁻¹⁹

In the present series, 30.4% of patients presented with non-ST-segment elevation myocardial infarction or unstable angina. Only nonculprit lesions were assessed. Some studies have already shown that the QFR calculation can be a reliable tool in this subset of patients.²⁰⁻²² As in a meta-analysis of prospectively enrolled patients, the anatomical evaluation through the analysis of the 2-dimensional QCA and 3D-QCA offered just a moderate overall accuracy (QCA $\geq 50\%$ DS, 63% [95% CI, 60-66]), inferior to diagnosis by QFR (87% [95% CI, 85-89]; $P < .001$).²³

We found a low mean absolute difference between the FFR and the QFR (-0.02 ± 0.09 ; $P = .08$), demonstrating good agreement between the 2 methods. A greater absolute difference was found in very low FFR values, as observed in Figure 2, but without significant clinical variability (positive FFR and positive QFR). This agreement could probably be optimized if the QFR measurement was performed exactly up to the segment where the pressure guide was located at the time of the FFR measurement. However, this was not always possible, as this image was not available in all of the coronary angiographies. Increasing the sample could also provide a smaller mean difference. A study with a large sample showed an average global difference of 0.00, but a difference of up to 0.03 when stratified by FFR values.²⁷

Although the cutoff value of the FFR is a dichotomous variable (≤ 0.80 positive and > 0.80 negative), it is known that the lower the FFR value, the greater the possibility of a clinical event. Thus, the final decision on coronary percutaneous or surgical revascularization involves other nuances, such as the patient's clinical status and angiographic complexity. In some situations, patients with FFR values close to the cutoff point may not necessarily undergo an intervention based solely on the FFR value. The complete replacement of the FFR by some noninvasive or less-invasive method (QFR) is not intended. In this way, the adoption of safer bands to decide on the need for complementation with the FFR can be an interesting strategy. We have found an expressive area under the curve value when adopting a hybrid QFR-FFR approach. However, unlike nonhyperemic pressure indices, it seems unlikely that the use of QFR alone can effectively identify all obstructions that require intervention.²⁴⁻²⁶

Study limitations. In our study, we did not measure the time spent to calculate the QFR. In a study where this variable was calculated, the average time was 3 minutes.²⁴ We did not carry out evaluations on the measurement of the QFR with different observers. A previous study has demonstrated a good reproducibility of the method both between observers and with the same observer over different periods of time.¹⁴ However, it is not a fully automated method, often depending on manual adjustments.

Thus, great training among operators is necessary to minimize this variability. Another limitation of our study was the inability to assess the QFR in a considerable percentage of coronary angiographies. This fact is mainly related to the need to perform angiographic projections that are not always necessary in a standard angiography. On the other hand, online assessment reaches success rates greater than 94%.²³⁻²⁸ In this case, the software itself already suggests the necessary angiographic projection, greatly increasing the percentage of coronary angiographies in which it is possible to calculate the QFR.

Clinical use of offline QFR. A tool that is easy and quick to execute, with good accuracy, based on software for the Windows, can fill a gap in the physiological assessment that was not adequately filled by the FFR, or other nonhyperemic pressure indices based on the use of intracoronary pressure guidewire. We have found a quite high area under the receiver operator characteristic curve when adopting a hybrid QFR-FFR decision-making strategy. However, this aspect would be relevant only if it was performed with the patient in the catheterization room, when we would still have the option of performing the FFR or nonhyperemic indices in the gray zone of the QFR for decision making about revascularization. Furthermore, a hybrid QFR-FFR decision-making strategy is just a hypothesis and studies of clinical outcomes are necessary for its adoption in clinical practice.

Conclusion

We found good accuracy and agreement between FFR and QFR, with moderate correlation. However, the high rate of exclusion in offline evaluations of angiograms recorded without dedicated acquisition protocol considerably limits the use of this tool in this setting.

References

- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. doi:10.1056/NEJMoa1205361
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):177-184. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.012
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-2111. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-259. doi:10.1056/NEJMoa1803538
- Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182-3188. doi:10.1093/eurheartj/ehv452
- Pothinani NV, Shah NN, Rochlani Y, et al. U.S. trends in inpatient utilization of fractional flow reserve and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):732-733. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.042
- Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(1):4-90. doi:10.1093/ejcts/ezy289
- Dattilo PB, Prasad A, Honeycutt E, et al. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States: Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2337-2339. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.990
- Green NE, Chen SY, Hansgen AR, et al. Angiographic views used for percutaneous coronary interventions: a three-dimensional analysis of physician-determined vs. computer-generated views. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(4):451-459. doi:10.1002/ccd.20331
- Koganidis A, Pantos I, Theodorakakos A, Tzamalidou E, Katritsis D. Fractional flow reserve derived from conventional coronary angiograms and computational fluid dynamics. *Int J Cardiol*. 2015;190:187-189. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.132
- Pantos I, Katritsis D. Fractional flow reserve derived from coronary imaging and computational fluid dynamics. *Interv Cardiol*. 2014;9(3):145-150. doi:10.15420/icr.2014.9.3.145
- Saad M, Toelg R, Khattab AA, et al. Determination of haemodynamic significance of intermediate coronary lesions using three-dimensional coronary reconstruction. *EuroIntervention*. 2009;5(5):573-579. doi:10.4244/eijv5i5a93
- Takarada S, Zhang Z, Molloi S. An angiographic technique for coronary fractional flow reserve measurement: in vivo validation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(3):535-544. doi:10.1007/s10554-012-0119-0
- Tu S, Barbato E, Koszegi Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):768-777. doi:10.1016/j.jcin.2014.03.004
- Papafaklis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, et al. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire-fractional flow reserve. *EuroIntervention*. 2014;10(5):574-583. doi:10.4244/EIJY14M07_01
- Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the international multicenter FAVOR pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):2024-2035. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.013
- Westra J, Tu S, Winther S, et al. Evaluation of coronary artery stenosis by quantitative flow ratio during invasive coronary angiography: the WIFI II study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e007107. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007107
- Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3077-3087. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.035
- Westra J, Anderson BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e009603. 2018 Jul 6. doi:10.1161/JAHA.118.009603
- Spitaleri G, Tebaldi M, Biscaglia S, et al. Quantitative flow ratio identifies nonculprit coronary lesions requiring revascularization in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):e006023. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006023
- Milzi A, Dettori R, Marx N, Reith S, Burgmaler M. Quantitative flow ratio (QFR) identifies functional relevance of non-culprit lesions in coronary angiographies of patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(10):1659-1667. doi:10.1007/s00392-021-01897-w

OFFLINE ASSESSMENT OF THE QUANTITATIVE FLOW RATIO

DE MOURA SANTOS, ET AL.

22. Sejr-Hansen M, Westra J, Thim T, et al. Quantitative flow ratio for immediate assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction—an ISTEMI substudy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(5):686-692. doi:10.1002/ccd.28208
23. Westra J, Tu S, Campo G, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: an individual patient-data meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(5):693-701. doi:10.1002/ccd.28283
24. Davies J, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-1834. doi:10.1056/NEJMoa1700445
25. Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (IFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention*. 2013;9(1):91-101. doi:10.4244/EIJV9I1A14
26. Tar B, Jeneš C, Dezső CA, et al. Less invasive fractional flow reserve measurement from 3-dimensional quantitative coronary angiography and classic fluid dynamic equations. *EuroIntervention*. 2018;14(8):942-950. doi:10.4244/EIJ-D-17-00859

From the ¹Heart Institute, InCor, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; ²Hospital Santa Lucia, Brasília, Brazil; ³University of Brasília, Brasília, Brazil; and ⁴Instituto Prevent Senior, São Paulo, Brazil.

Disclosure: The authors have completed and returned the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. The authors report no financial relationships or conflicts of interest regarding the content herein.

Manuscript accepted October 18, 2021.

Address for correspondence: Luciano de Moura Santos, MD, Heart Institute - InCor, University of São Paulo Medical School, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brazil. Email: lucianomoura2005@gmail.com

APÊNDICE B – Artigo relacionado à tese apresentado no *American Heart Association Scientific Sessions 2021*

Publicado no *Circulation (Supplements)* em Novembro de 2021.
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.144.suppl_1.9140

Circulation

ACUTE CORONARY SYNDROMES

SESSION TITLE: ISCHEMIC HEART DISEASE - PATHOPHYSIOLOGY, TREATMENT, AND OUTCOMES

Abstract 9140: Validity of Coronary Angiography-Based Physiology in Clinical Practice

Luciano de Moura Santos, Wenderval B Carvalho Junior, Marcelo H Ribeiro, Maria Antonieta A Lopes, Julia T Fukushima, Alexandre A Abizaid and Carlos M Campos

Originally published 8 Nov 2021 | *Circulation*. 2021;144:A9140

Abstract

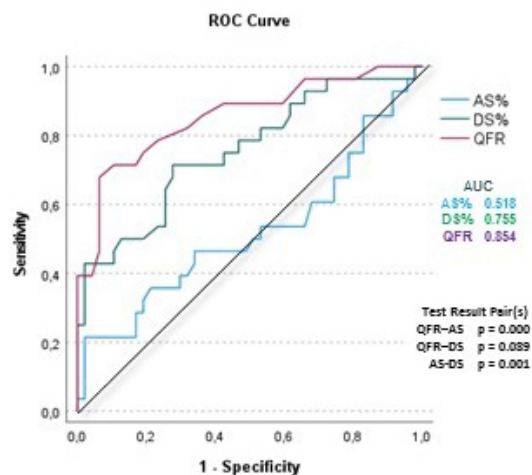
Introduction: The invasive physiological assessment of the severity of coronary obstruction is performed by hyperemic (FFR) and non-hyperemic (iFR) indices. However, the need to insert an intracoronary pressure guidewire are factors that limit its use. Quantitative flow ratio (QFR) is a method that infers the value of FFR, eliminating the use of a pressure wire and coronary hyperemia.

Objectives: Evaluate the diagnostic accuracy of the QFR, diameter stenosis percentual (DS%) and area stenosis percentual (AS%) in comparison with the FFR, for identification of significant obstructive coronary lesions (FFR \leq 0.80) and the feasibility to assess QFR in cohort of patients without dedicated angiographic acquisition.

Methods: Consecutive patients with moderate obstructive lesions in coronary angiography that had previous FFR measurement were evaluated. Validation of QFR was assessed by accuracy, area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, correlation coefficient and Bland-Altman plot, using FFR as reference method.

Results: Out of 102 patients and 143 arteries assessed by the FFR, only 69 (67%) patients and 75 (52%) arteries were possible to be calculated by QFR. The accuracy of the QFR to detect an FFR \leq 0.80 was 84.0% (95% CI: 75.6% to 92.4%), with a sensitivity of 67.9% (95% CI: 47.6% to 84.1%) and specificity of 93.6% (95% CI: 82.5% to 98.7%). The correlation and agreement between FFR and QFR were $r = 0.54$, $p < 0.01$ and mean difference = -0.02 ± 0.09 ; $p = 0.0874$, respectively. The AUC to QFR, DS% and AS% comparison are represented in the attached figure.

Conclusions: QFR demonstrated good accuracy and agreement, compared to the FFR, with moderate correlation in an unselected population of clinical practice. QFR and DS% demonstrated AUC greater than AS%. However, the high rate of exclusion in offline evaluations of angiograms recorded without dedicated acquisition protocol considerably limits the use of this tool in clinical practice.



APÊNDICE C – Artigo relacionado à tese apresentado no EUROPCR 2022

<https://eposter.europa-organisation.com/2022/europcr/index/slide/abstract/802>

Comparison between quantitative flow ratio and myocardial perfusion scintigraphy

Introduction: Quantitative flow ratio (QFR) is a method that infers the value of FFR, from three-dimensional quantitative coronary angiography, eliminating the use of a pressure wire and coronary hyperemia. The relationship between the QFR and the area of ischemia on myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is still not very clear.

Objective: to investigate the QFR cutoff value that best correlates with a clinically relevant area of ischemia (equal to or greater than 10%) on myocardial perfusion scintigraphy.

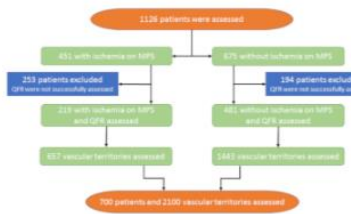


Figure 1

Methods: Retrospective, observational study, based on the collection of electronic medical record data from a single center. Consecutive patients with invasive coronary angiography (ICA) and MPS, with a maximum interval of three months, were evaluated (Figure 1). QFR was assessed by accuracy, area under the curve (AUC), sensitivity and specificity.

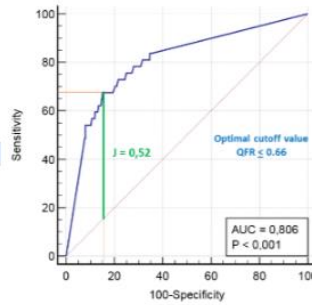


Figure 2

Results: Out of 1126 patients with ICA and MPS, 700 patients (219 with ischemia on MPS and 481 without ischemia) and 2100 vascular territories (352 with ischemia and 1748 without ischemia) were possible to calculate the QFR and included in this study. The accuracy of the QFR to detect an area of ischemia $\geq 10\%$ on MPS was 84.5%, with a sensitivity of 67.57% (95%CI: 50.2% to 82.0%) and specificity of 84.83% (95%CI: 83.2% to 86.3%). The optimal cutoff value of QFR for detecting an area of ischemia $\geq 10\%$ on MPS was ≤ 0.66 , with an AUC of 0.806 (95% CI: 0.789 to 0.823, $p < 0,001$). The correlation between QFR and any area of ischemia on MPS was $r = -0.3543$, $p < 0,0001$ (Figures 2 and 3).

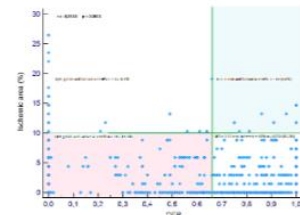


Figure 3

Conclusions: We found good accuracy and AUC when we evaluated the ability of QFR to identify an area of ischemia greater than 10% in an unselected population of clinical practice. We also found a significant and weak negative correlation between the QFR value and any area of ischemia on MPS.