

Estudo Comparativo entre Alterações de Perfusão e Achados Positivos da Reserva de Fluxo Coronariano

Comparative Study between Perfusion Changes and Positive Findings on Coronary Flow Reserve

Costantino Roberto Frack Costantini,¹ Jose Antonio Ramires,² Costantino Ortiz Costantini,¹ Marcos Antonio Denk,¹ Sergio Gustavo Tarbine,¹ Marcelo de Freitas Santos,¹ Daniel Aníbal Zanuttini,¹ Carmen Weigert Silveira,¹ Admar Moraes de Souza,¹ Rafael Michel de Macedo¹

Hospital Cardiológico Costantini,¹ Curitiba, PR; Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A avaliação funcional da obstrução arterial coronariana é empregada na prática cardiológica para correlacionar a obstrução anatômica e a queda de fluxo. Dentre as formas de avaliação, o estudo da reserva fracionada de fluxo (RFF) coronariano se tornou a mais utilizada.

Objetivo: Avaliar a correlação entre a RFF com achados de isquemia, obtidos por métodos não invasivos como a ecocardiografia de estresse ou medicina nuclear, e a presença de obstrução crítica da artéria coronária.

Métodos: Estudo retrospectivo de casos tratados com procedimentos sistematizados e padronizados para doença coronariana entre março de 2011 e agosto de 2014. Foram incluídos 96 pacientes com 107 obstruções coronarianas críticas (> 50% no tronco da coronária e/ou $\geq 70\%$ nos demais segmentos) estimadas por angiografia coronariana quantitativa (ACQ) e ultrassonografia intracoronariana (USIC). Todos os casos apresentaram isquemia em um dos estudos não invasivos.

Resultados: Ao estudo da RFF com adenosina na dose de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, valores $\leq 0,80$ foram encontrados em 52% dos casos. Na análise de correlação para RFF $\leq 0,80$, avaliando-se sensibilidade/especificidade, valor preditivo positivo/negativo, acurácia e curva ROC em relação ao grau de estenose, extensão da estenose e presença de isquemia, não foram observados valores de significância ou de forte correlação.

Conclusão: A RFF coronariana a um valor de corte de 0,80 não apresentou correlação com testes não invasivos de isquemia em pacientes com obstruções coronarianas graves à ACQ e USIC. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):38-46)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana / mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; Isquemia Miocárdica; Reserva Fracionada de Fluxo; Miocárdio / fisiologia.

Abstract

Background: Functional assessment of coronary artery obstruction is used in cardiology practice to correlate anatomic obstructions with flow decrease. Among such assessments, the study of the coronary fractional flow reserve (FFR) has become the most widely used.

Objective: To evaluate the correlation between FFR and findings of ischemia obtained by noninvasive methods including stress echocardiography and nuclear medicine and the presence of critical coronary artery obstruction.

Methods: Retrospective study of cases treated with systematized and standardized procedures for coronary disease between March 2011 and August 2014. We included 96 patients with 107 critical coronary obstructions (> 50% in the coronary trunk and/or $\geq 70\%$ in other segments) estimated by quantitative coronary angiography (QCA) and intracoronary ultrasound (ICUS). All cases presented ischemia in one of the noninvasive studies.

Results: All 96 patients presented ischemia (100%) in one of the functional tests. On FFR study with adenosine 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 52% of the cases had values ≤ 0.80 . On correlation analysis for FFR ≤ 0.80 , the evaluation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, accuracy, and ROC curve in relation to the stenosis degree and length, and presence of ischemia, no significant values or strong correlation were observed.

Conclusion: Coronary FFR using a cut-off value of 0.80 showed no correlation with noninvasive ischemia tests in patients with severe coronary artery obstructions on QCA and ICUS. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):38-46)

Keywords: Coronary Artery Disease / mortality; Percutaneous Coronary Intervention; Myocardial Ischemia; Fractional Flow Reserve, Myocardial / physiology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rafael Michel de Macedo •

Rua Pedro Collere, 890, CEP 80330-290. Vila Izabel, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: rafael.macedo@hospitalcostantini.com.br, acbrandt@bol.com.br
Artigo recebido em 22/03/16, revisado em 15/07/16, aceito em 08/08/16

DOI: 10.5935/abc.20160184

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada a causa mais comum de morte por doença cardiovascular no Brasil e no mundo. Apesar disto, o número de indivíduos com mais de 60 anos que sobrevivem a um primeiro evento aumenta ano após ano, fato atribuído ao avanço tecnológico de métodos diagnósticos e de técnicas de tratamento nos últimos 30 anos.¹⁻³

Diretrizes internacionais recomendam uma combinação de avaliação funcional e anatômica para definir a estratégia ideal de tratamento da DAC.^{4,5} Entretanto, alguns estudos⁶⁻¹⁰ visando revascularização completa das lesões, propuseram tratamento com intervenção coronariana percutânea (ICP) para lesões com estenose de diâmetro $\leq 50\%$, valorizando achados anatômicos independentes de sua repercussão funcional (avaliada por métodos não invasivos).

O estudo DEFER mostrou que é seguro diferir o tratamento de lesões coronarianas funcionalmente não significativas.¹¹ Mais recentemente, o estudo FAME mostrou que na presença de doença em múltiplos vasos, o tratamento das lesões epicárdicas guiado pela reserva fracionada de fluxo (RFF) está associado a uma redução de complicações isquêmicas quando comparado com o tratamento guiado pela angiografia.¹²

Com base nestes achados, a medida da RFF se tornou rotineira, norteando a tomada de decisão clínica para o tratamento da DAC. No entanto, a técnica da RFF e seu valor de corte de 0,80 ainda não foram testados em algumas situações específicas como nas obstruções coronarianas graves (os resultados iniciais envolveram lesões leves e moderadas). Sendo assim, será de grande relevância avaliar o impacto da medida da RFF em lesões graves com isquemia previamente detectada por exames funcionais não invasivos, uma vez que a decisão de tratar ou não tratar essas lesões poderá ser fundamentada no resultado do estudo da RFF.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi correlacionar os resultados da RFF, utilizando como ponto de corte o valor de 0,80, com a presença de isquemia, obtida por testes não invasivos como ecocardiografia de estresse ou medicina nuclear, em pacientes portadores de obstruções coronarianas graves avaliadas por cinecoronariografia e ultrassonografia intracoronariana (USIC).

Métodos

Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo de casos tratados com procedimentos sistematizados e padronizados para doença coronariana entre março de 2011 e agosto de 2014 no Hospital Cardiológico Costantini (HCC) em Curitiba.

População estudada

Foram triados 264 pacientes com suspeita de DAC, submetidos a testes funcionais não invasivos, ecocardiografia de estresse farmacológico ou medicina nuclear e com indicação de cinecoronariografia.

Critérios de inclusão

O projeto deste estudo foi descrito em consonância com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (2274/13). Todos os pacientes leram, compreenderam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido preparado conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam isquemia ao estudo de perfusão com ecocardiografia de estresse farmacológico ou medicina nuclear devido a lesões graves com obstrução $> 50\%$ em tronco de coronária esquerda (TCESQ) e/ou $\geq 70\%$ nos demais segmentos, indutoras de isquemia na região irrigada pela artéria lesionada.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os casos com neoplasias associadas, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal (creatinina $> 2,0$ mg/dL), doença hemorrágica, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, ou tratamento cirúrgico nos últimos 6 meses, bem como obstruções coronarianas $< 50\%$ no território do TCESQ e/ou $< 70\%$ nos demais segmentos.

Método de avaliação funcional não invasiva

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram avaliação funcional não invasiva com cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) e/ou ecocardiografia sob estresse farmacológico.

Cintilografia de perfusão miocárdica

A CPM foi realizada de acordo com protocolo padronizado e recomendado pela *American Society of Nuclear Cardiology* (ASNC),¹³ tanto para o protocolo de esforço quanto para o farmacológico com dipiridamol endovenoso. As imagens foram obtidas por gama câmara tomográfica (Philips Cardio MD3), reconstruídas com o programa *Cedars Quantitative Gated Spect* e interpretadas por dois examinadores independentes e concordantes para o diagnóstico de isquemia. A interpretação das imagens da CPM foi realizada de modo qualitativo e quantitativo por mais de um observador experiente e de acordo com as recomendações da ASNC. Para a quantificação da CPM, denominou-se subjetivamente (visual) um valor numérico para cada um dos 17 segmentos em ambas as fases, que foi então categorizado em 0 (captação homogênea), 1 (hipocaptação leve), 2 (hipocaptação moderada), 3 (hipocaptação acentuada), ou 4 (ausência de captação). A soma dos escores atribuídos aos 17 segmentos na fase de estresse (SSS) e repouso (SRS) permite a avaliação semiquantitativa da intensidade e extensão da doença coronariana.¹³

O ECG de esforço foi realizado com o protocolo de Bruce, de acordo com os critérios estabelecidos pela diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹⁴ O estresse farmacológico foi realizado com injeção endovenosa de dipiridamol 0,84 mg/kg por 3 minutos, seguido 4 minutos depois pela injeção do radiotraçador (sestamibi-^{99m}Tc) na dose de 555 a 740 MBq.¹⁵

As imagens foram analisadas por dois examinadores independentes e a presença de isquemia foi considerada quando havia concordância na interpretação.

Ecocardiografia sob stress farmacológico

O estudo ecocardiográfico com estresse farmacológico foi realizado de acordo com os critérios das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³ com dobutamina em infusão contínua em doses crescentes a cada 2 minutos, iniciando com 5 µg/kg/min; quando a frequência cardíaca máxima não era atingida, utilizava-se atropina na dose inicial de 0,25 mg em bolus.¹⁶

Método de avaliação angiográfica

Todos os voluntários incluídos no estudo foram submetidos à angiografia coronariana. As lesões coronarianas diagnosticadas foram inicialmente classificadas quanto à severidade pelo método de angiografia coronariana quantitativa (ACQ). Em complemento, foram também avaliadas por USIC para melhor quantificação das áreas de lesão. Além disto, os pacientes foram submetidos à medida da RFF e os resultados foram comparados com as áreas isquêmicas sugeridas pelos exames funcionais não invasivos.

Angiografia coronariana quantitativa

As imagens angiográficas foram avaliadas pelo pesquisador principal (CRC) e pela equipe de hemodinâmica do Hospital Cardiológico Costantini. Para tal, foi utilizado um programa específico para quantificação de lesão obstrutiva coronária (CASS versão 5.7.4, Pie Medical Imaging B.V., Holanda).

Em todos os casos, as imagens foram obtidas em diferentes projeções, procurando-se sempre uma melhor visualização da lesão e das porções proximal e distal da artéria. Assim, pôde-se estabelecer o diâmetro médio de referência do vaso, a extensão da lesão, o diâmetro luminal mínimo e o percentual de diâmetro da estenose [(diâmetro de referência - diâmetro luminal mínimo)/(diâmetro de referência x 100)] antes e após o procedimento. O padrão de calibração foi estabelecido pelo diâmetro exterior do cateter preenchido com contraste.¹⁷

Medida da reserva fracionada de fluxo

Para a avaliação do impacto da lesão no fluxo coronariano, foi utilizada a RFF de acordo com critérios estabelecidos,¹⁸ sendo a pressão distal medida por meio de uma corda-guia de 0,014 polegadas (Pressure Wire 4 Sensor, RADI Medical Systems, Uppsala, Suécia) ou Volcano Wave Wire (Volcano Inc., Rancho Cordova, Califórnia, EUA), imediatamente distal à estenose, uma de cada vez,¹⁸ durante o período de hiperemia máxima induzida pela injeção endovenosa de adenosina na dose de 140 µg/kg/min, por meio de acesso venoso calibroso em veia antecubital. A pressão na aorta foi obtida por cateter-guia de 6 ou 7 F. As lesões com RFF ≤ 0,80 foram consideradas responsáveis pela isquemia, como determinam as diretrizes.¹⁹

Ultrassonografia intracoronariana

As imagens de USIC foram obtidas com um transdutor de elemento único, rotacional, com frequência de 40 MHz, envolto em bainha com perfil 2,6 F e recuo automatizado

em sistema de tração automática com velocidade de 0,5 mm/s, conectado a um escâner iLAB 2 (Boston Scientific Corporation, Natick, EUA) e Eagle Eye Platinum Intravenous Ultrasound (IVUS) Catheter (Volcano Corporation, San Diego, Califórnia, EUA).

As imagens foram digitalizadas e analisadas de acordo com os critérios do *Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (American College of Cardiology)*²⁰ e do programa EchoPlaque 3.0.48 (INDEC Systems Inc., Mountain View, EUA), respectivamente. Os segmentos arteriais foram analisados a cada milímetro com uso de planimetria computadorizada para medida das áreas e volumes das lesões.²¹

Desenho do estudo

Veja a figura 1 na página seguinte.

Análise estatística

Na análise estatística descritiva, os resultados de variáveis categóricas estão expressos como frequências absolutas e percentuais. Para variáveis contínuas, são apresentados valores de média ± desvio padrão. Para verificação de homogeneidade e normalidade, foram aplicados os testes de Levene e Shapiro-Wilk. Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis quantitativas, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes. Quando a comparação incluiu mais de dois grupos, foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) com um fator. Em relação às variáveis categóricas, as comparações foram feitas com o teste exato de Fisher. Para avaliação de pontos de corte para variáveis quantitativas associados a resultados dicotômicos de interesse, foram ajustadas curvas do tipo *receiver operating characteristic* (ROC). Significância estatística foi estabelecida para valores de $p < 0,05$. Os dados foram analisados com os programas IBM SPSS Statistics v.20 e GraphPad Prism, v.6.05. Foi utilizada a regra de regressão logística e curva ROC para definir os coeficientes de correlação entre a avaliação funcional não invasiva e a avaliação funcional invasiva com a medida de RFF.

Resultados

Dentre os 96 pacientes incluídos no estudo, foram diagnosticadas por angiografia 107 lesões obstrutivas. Em 34% dos casos, as obstruções eram multiarteriais e em 81 casos (87% da amostra), as obstruções eram do tipo B/C, segundo a classificação do *American College of Cardiology/American Heart Association*.²² A artéria descendente anterior foi a que apresentou maior prevalência (52,34%) de lesões.

Partindo do pressuposto fundamentado pela literatura¹⁹ de que lesões coronarianas com RFF ≤ 0,80 devem ser consideradas responsáveis pela isquemia miocárdica, as seguintes variáveis foram comparadas entre os grupos com medidas de RFF > 0,80 e RFF ≤ 0,80 dentro da amostra com teste funcional isquêmico: fatores de risco modificáveis e não modificáveis, características clínicas prévias dos pacientes ao início da investigação clínica, achados dos exames funcionais não invasivos e achados angiográficos (ACQ, USIC e RFF).

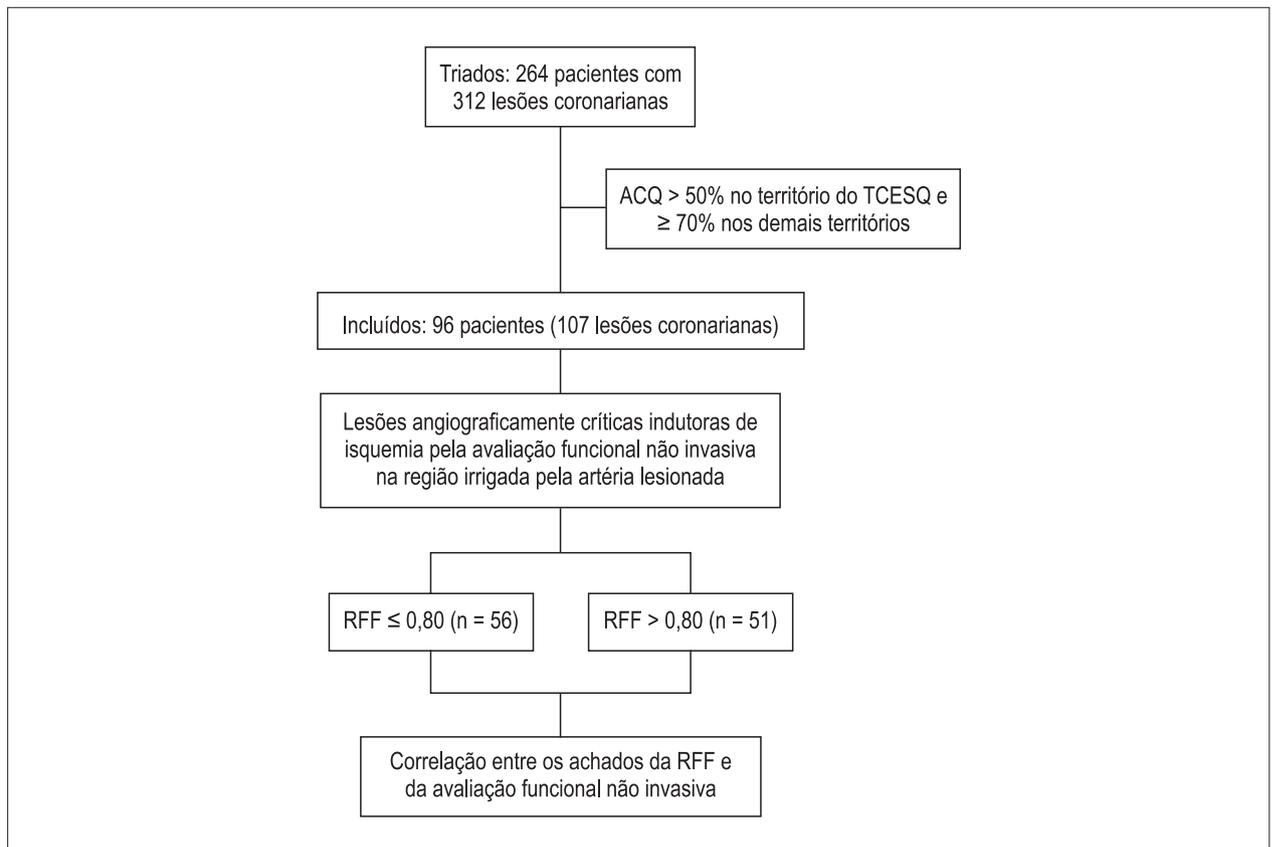


Figura 1 – Desenho do estudo. ACQ: angiografia coronariana quantitativa; TCESQ: tronco da coronária esquerda; RFF: reserva fracionada de fluxo.

A Tabela 1 apresenta as características da amostra em termos de fatores de risco e características clínicas nos grupos com RFF $\leq 0,80$ e $> 0,80$. Nota-se similaridade dos resultados entre os grupos.

A Figura 2 apresenta os resultados referentes à avaliação funcional não invasiva realizada pelos grupos para diagnóstico de isquemia miocárdica. No grupo com RFF $> 0,80$, ao todo 41 pacientes (85%) realizaram CPM e sete (15%) realizaram ecocardiografia de estresse, enquanto que no grupo com RFF $\leq 0,80$, esses testes foram realizados por 42 (88%) e seis (12%) pacientes, respectivamente. A Figura 2 mostra ainda os resultados encontrados de acordo com a classificação da isquemia em discreta, moderada e importante. Nota-se uma maior frequência de isquemia discreta no grupo com RFF $> 0,80$ e de isquemia moderada no grupo com RFF $\leq 0,80$.

Quando os grupos foram comparados em relação às características angiográficas, verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,03$) em relação à porção anatômica da lesão, sendo que o grupo com RFF $\leq 0,80$ apresentou um número maior de lesões na artéria descendente anterior (Tabela 2).

A Tabela 2 mostra ainda que quando o diâmetro da estenose foi avaliado à ACQ, não houve diferença significativa entre as lesões com RFF \leq ou $>$ que 0,80 ($74,25 \pm 7,2\%$ versus $75,5 \pm 6,84\%$, respectivamente). Não houve também diferença significativa na avaliação da extensão da lesão entre

os grupos com RFF $\leq 0,80$ e $> 0,80$: $12,12 \pm 5,22$ mm versus $10,53 \pm 4,24$ mm, respectivamente, à avaliação com ACQ e $20,92 \pm 7,27$ mm versus $18,76 \pm 7,22$ mm, respectivamente, à avaliação comUSIC.

A Tabela 3 apresenta as características dos preditores de isquemia para RFF $\leq 0,80$. Quando avaliadas a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivos e negativos, foram encontrados diâmetro de referência do vaso de $< 2,62$ mm e diâmetro luminal mínimo de $< 0,36$ mm pela ACQ e $< 2,50$ mm pelaUSIC.

Discussão

Os principais achados deste estudo foram: 1) na avaliação geral da amostra, a artéria descendente anterior foi a que apresentou maior prevalência de lesões (52,34%), enquanto 87% da amostra apresentou obstruções do tipo B/C; 2) quando os pacientes com isquemia diagnosticada por exame funcional não invasivo foram divididos nos grupos RFF $> 0,80$ e RFF $\leq 0,80$, não houve diferença significativa entre os grupos em relação a fatores de risco modificáveis e não modificáveis, ou em relação a sintomas clínicos que motivaram o início da investigação. Nos dados angiográficos avaliados, houve diferença significativa com relação à posição anatômica da lesão, sendo que lesões na artéria descendente anterior foram mais comuns no grupo com RFF $\leq 0,80$; 3) a análise

Tabela 1 – Comparação dos fatores de risco e características clínicas entre os grupos RFF $\leq 0,80$ e RFF $> 0,80$

Características Clínicas	Total 96 pacientes	RFF $\leq 0,8$ 48 pacientes	RFF $> 0,8$ 48 pacientes	p*
Idade, média \pm DP	65,60 \pm 10,34	65,8 \pm 10,4	65,4 \pm 10,4	0,90
Sexo masculino, n (%)	66 (69)	31 (65)	35 (73)	0,46
Hipertensão arterial, n (%)	93 (97)	47 (98)	46 (96)	0,50
Obesidade, n (%)	17 (18)	11 (23)	6 (12)	0,14
Diabetes mellitus, n (%)	48 (50)	23 (48)	25 (52)	0,41
Dislipidemia, n (%)	93 (97)	46 (96)	47 (98)	0,50
Tabagismo atual, n (%)	14 (15)	10 (21)	4 (8)	0,03
Sintomas Clínicos	Total 96 pacientes	RFF $\leq 0,8$ 48 pacientes	RFF $> 0,8$ 48 pacientes	p*
Isquemia silenciosa, n (%)	16 (17)	10 (21)	6 (13)	0,20
Angina estável, n (%)	40 (42)	20 (42)	20 (42)	0,09
Angina instável, n (%)	33 (34)	13 (27)	20 (42)	0,09
Angina atípica, n (%)	6 (6)	4 (8)	2 (3)	0,33
Síndrome coronariana aguda, n (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,50

(*) Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) ou teste t de Student para amostras independentes (variáveis quantitativas); $p < 0,05$; n: número; DP: desvio padrão.

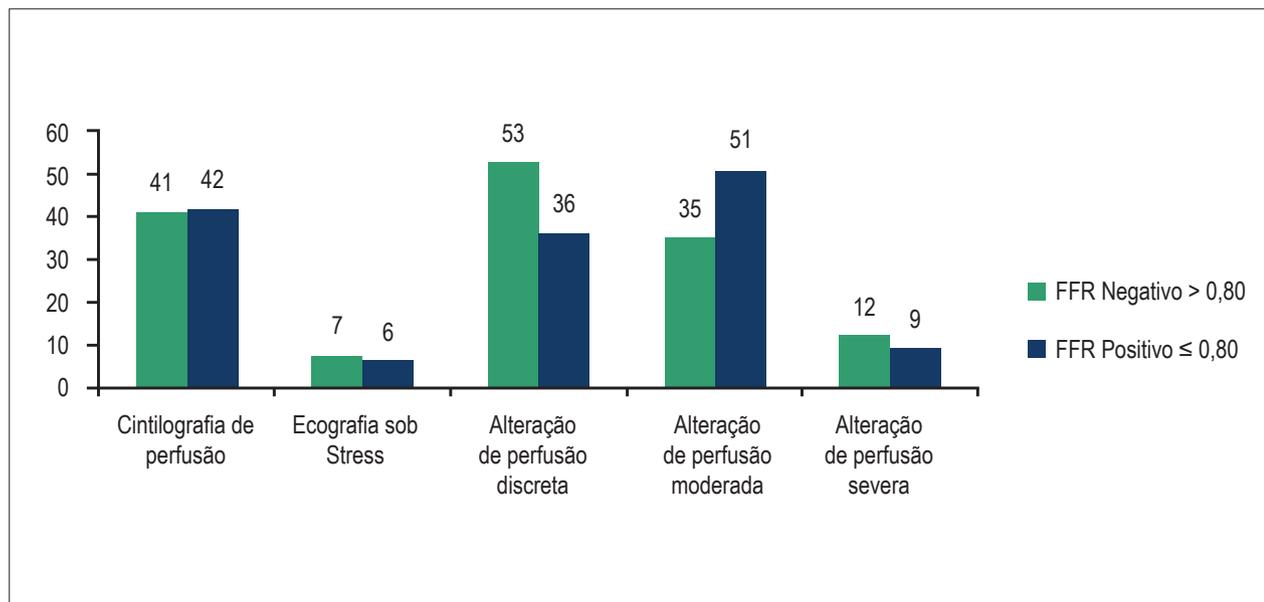


Figura 2 – Distribuição percentual de exames funcionais realizados. RFF: reserva fracionada de fluxo.

de correlação para RFF $\leq 0,80$ avaliando-se sensibilidade/especificidade, valor preditivo positivo/negativo, acurácia e curva ROC em relação ao grau ou extensão da estenose e à presença de isquemia não mostrou valores significantes ou de forte correlação.

Para alguns autores, o valor de corte de 0,80 para a RFF pode representar mais do que uma avaliação anatômica. Pijls et al.²² estudaram 45 pacientes com estenoses angiograficamente duvidosas de acordo com severidade

à angiografia. Em 24 e 21 pacientes com percentuais de estenose de $44 \pm 9\%$ e $41 \pm 8\%$, respectivamente, os resultados sugeriram que a RFF tinha uma precisão muito maior em distinguir quando uma estenose apresentaria um significado hemodinâmico (sensibilidade de 88% e especificidade de 100%) em comparação aos exames de teste ergométrico, CPM e ecocardiografia de estresse.

Outros trabalhos foram publicados utilizando a RFF como uma medida para recomendar ou não recomendar

Tabela 2 – Comparação entre as características angiográficas na amostra geral e nos grupos RFF ≤ 0,80 e RFF > 0,80

Características angiográficas	Total 107 lesões	RFF ≤ 0,8 56 lesões	RFF > 0,8 51 lesões	p*
Lesões tipo B/C, n (%)	87 (81)	42 (75)	39 (76,47)	0,07
Multiarterial, n (%)	36 (34)	21 (37,5)	15 (29,41)	0,42
Bifurcação, n (%)	13 (12)	7 (12)	6 (11,76)	0,42
Tronco de coronária esquerda, n (%)	7 (6,54)	2 (3,57)	5 (9,80)	0,46
Tronco de coronária esquerda envolvendo DA proximal, n (%)	2 (1,87)	2 (3,57)	0 (0)	0,52
DA, n (%)	56 (52,34)	36 (64,29)	20 (39,21)	0,11
Diagonal, n (%)	5 (4,67)	3 (5,35)	2 (3,9)	0,65
Circunflexa, n (%)	16 (14,95)	8 (14,28)	8 (15,68)	0,56
Marginal circunflexa, n (%)	3 (2,8)	0 (0)	3 (5,88)	0,10
Coronária direita, n (%)	15 (14,02)	4 (7,14)	11 (21,57)	0,05
Descendente posterior – coronária direita, n (%)	2 (1,87)	1 (1,78)	1 (1,97)	0,72
Ponte de safena, n (%)	1 (0,93)	0 (0)	1 (1,97)	0,47
ACQ, DRV, mm (DP)	2,71 ± 0,63	2,70 ± 0,72	2,73 ± 0,53	0,31
ACQ, estenose diâmetro, (%)	75,43 ± 6,68	75,5 ± 5,85	74,25 ± 8,5	0,39
ACQ, extensão, mm (DP)	11,36 ± 5,19	12,12 ± 6,19	10,53 ± 3,71	0,11
Características Ultrassonográficas				
DRV, mm (DP)	2,99 ± 0,42	2,98 ± 0,40	3,15 ± 0,44	0,03
USIC, estenose diâmetro, (%)	84,21 ± 8,46	84,25 ± 8,03	84,18 ± 9,00	0,96
USIC, extensão, mm (DP)	19,89 ± 7,22	20,93 ± 8,02	18,76 ± 6,12	0,88
Reserva fracionada de fluxo (média ± DP)	0,80 ± 0,10	0,72 ± 0,09	0,88 ± 0,04	0,00

(* Teste exato de Fisher (variáveis categóricas) ou teste t de Student para amostras independentes (variáveis quantitativas); p < 0,05. DA: descendente anterior; DP: desvio padrão; DRV: diâmetro de referência do vaso; ACQ: angiografia coronariana quantitativa; USIC: ultrassonografia intracoronariana. *Considerada diferença estatística significativa para p < 0,05.

Tabela 3 – Características da análise dos preditores de isquemia para RFF ≤ 0,80

Variável	AUC (%)	IC 95%	Acurácia	Valores associados a RFF ≤ 0,80 (pontos de corte)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Diâmetro ACQ	0,5	0,39 - 0,62	53,3%	≥ 76%	48,2	58,8	56,3	50,8
Diâmetro USIC	0,49	0,38 - 0,60	52,3%	≥ 86%	57,1	47,1	54,2	50,0
DRV ACQ (mm)	0,54	0,43 - 0,65	57,0%	< 2,62	57,1	56,9	59,3	54,7
DLM ACQ (mm)	0,53	0,42 - 0,64	57,0%	< 0,36	48,2	66,7	61,4	54,0
DLM USIC (mm)	0,54	0,43 - 0,65	57,9%	< 2,50	53,6	62,7	61,2	55,2
CL ACQ (mm)	0,59	0,48 - 0,70	64,5%	≥ 9,68	66,1	62,7	66,1	62,7
CL USIC (mm)	0,58	0,47 - 0,69	57,9%	≥ 20	51,8	64,7	61,7	55,0

ACQ: angiografia coronariana quantitativa; USIC: ultrassonografia intracoronariana; DRV: diâmetro de referência do vaso; DLM: diâmetro luminal mínimo; CL: comprimento da lesão; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; AUC: área sob a curva ROC; IC 95%: intervalo de confiança de 95% para a AUC. Para estes cálculos, a prevalência de RFF ≤ 0,80 na população deste estudo foi estimada a partir dos resultados da amostra (56/107 = 52,3%).

ICP, como por exemplo o estudo DEFER¹¹ que avaliou 325 pacientes divididos em três grupos, todos sem avaliação funcional que justificasse o procedimento. Os pacientes foram randomizados em grupo 1 (*defer*; ICP imediata ou não, n = 91, sem exames funcionais prévios e com RFF ≥ 0,75,

nos quais foi realizado tratamento clínico otimizado), grupo 2 (*reference*; n = 144, sem exames funcionais prévios e com RFF < 0,75, submetidos à ICP imediata) e grupo 3 (*perform*; n = 90, sem exames funcionais prévios, com RFF ≥ 0,75 e média de percentual de estenose de 48 ± 10%, mas ainda

assim submetido à ICP imediata). O seguimento de 5 anos no estudo DEFER²³ mostrou resultados consistentes, com um risco de morte ou infarto de 1% ao ano na população cujo tratamento foi adiado com base na RFF. Vale salientar que os pacientes do grupo *perform* que não tinham critérios clínicos ou funcionais não invasivos para a ICP apresentaram uma taxa de óbito/infarto agudo do miocárdio de 7,9% aos 5 anos. Porém, questiona-se se esses resultados seriam os mesmos se testes diagnósticos não invasivos prévios como a CPM tivessem sido utilizados. No presente estudo, diferentemente da metodologia do estudo DEFER, os pacientes submetidos à coronariografia tinham uma avaliação funcional positiva para isquemia miocárdica e, como resultado, notou-se que não houve significância ou forte correlação (sensibilidade/especificidade), valor preditivo positivo/negativo e acurácia em relação ao grau e extensão da estenose e à presença de isquemia. Embora o estudo FAME¹⁹ tenha mostrado que 60% dos pacientes apresentavam lesões obstrutivas > 70% e quase 20% apresentavam lesão > 90%, esses pacientes não realizaram exames funcionais não invasivos que pudessem ser confrontados com os valores obtidos pela medida da RFF.

É evidente que a decisão sobre intervenção coronariana deve ser baseada em provas objetivas de significado funcional e anatômico sobre o estreitamento de uma artéria coronariana;^{24,25} estes achados auxiliam na estratificação de risco da doença e de eventos coronarianos futuros, possibilitando uma melhor orientação sobre a conduta terapêutica.^{26,27} Pacientes com áreas significativas de isquemia têm um pior prognóstico quando mantidos em tratamento clínico.²⁸ Se a isquemia interfere negativamente no cotidiano do indivíduo devida à presença de sintomas, a revascularização pode trazer grandes benefícios, já foram comprovados pelo estudo COURAGE, que demonstrou melhor controle de sintomas quando o paciente é revascularizado;²⁹ até mesmo pacientes assintomáticos com isquemia moderada/importante apresentam melhor evolução em termos de redução de eventos adversos após revascularização da lesão.³⁰

Uma questão muito importante que deve ser abordada nesta discussão é referente às inúmeras mudanças que a metodologia empregada na medida da RFF passou no decorrer da evolução da cardiologia intervencionista. Essas mudanças dizem respeito a:

A) Dose ideal de adenosina: Pijls et al.²² validaram o método com infusão endovenosa de adenosina na dose de 140 µg/kg/min para induzir hiperemia máxima. O estudo DEFER¹¹ utilizou dois métodos de administração de adenosina: endovenosa na dose de 140 µg/kg/min e intracoronariana na dose de 15 µg na coronária direita e 20 µg na coronária esquerda. Já o estudo ISCHEMIA³¹ propôs que a dose de 140 µg/kg/min seja dobrada caso os resultados da medida da RFF estejam entre $\geq 0,81$ ou $\leq 0,82$. Adicionalmente, De Luca et al.³² mostraram que doses crescentes de adenosina intracoronariana de até 720 µg diminuíram progressivamente os valores de RFF. Deve-se enfatizar ainda que a infusão de adenosina na dose de 140 µg/kg/min pode não produzir vasodilatação máxima absoluta no miocárdio subepicardial em todos os pacientes.³³

B) Via de administração: Diferentes protocolos sugerem utilização de vias diferentes de administração, incluindo a via endovenosa e a intracoronariana, além de acesso central.

C) Tempo até hiperemia máxima: Em 2013, Tarkin et al.³⁴ publicaram um estudo que mostrou que as medidas só devem ser feitas quando o estado de hiperemia estável tiver sido alcançado por ≥ 60 segundos durante a infusão endovenosa de adenosina, o que não condiz com protocolos utilizados em estudos prévios.¹²

D) Ponto de corte ideal: O valor de corte para detecção de isquemia com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 100% é de 0,75. Valores inferiores a 0,75 estão praticamente sempre associados à isquemia miocárdica, enquanto estenoses associadas à RFF maior que 0,80 quase nunca se associam à isquemia, criando uma zona cinzenta para valores de RFF entre 0,75–0,80.³⁵ Para aumentar a sensibilidade da detecção de isquemia para próximo de 100%, tem sido utilizado mais recentemente o valor de corte de 0,80 para a RFF.¹² Em um estudo recente, Petraco et al.³⁶ sugerem que a zona cinzenta da medida da RFF está entre 0,75 e 0,85. Na prática clínica, isto significa que cada vez que uma única medida de RFF resultar entre 0,75 e 0,85, há uma chance de que a recomendação para revascularização guiada por RFF mude, caso a medida seja repetida após 10 minutos; essa chance é cada vez maior quanto mais próximo de 0,80 for o resultado da RFF. Fundamentados na clássica equação dinâmica do fluxo, na qual a resistência do fluxo através da estenose depende tanto do comprimento quanto do diâmetro da estenose, Lopez-Palop et al.^{37,38} e Jaffe et al.,³⁹ mostraram recentemente que na estimativa do significado funcional de uma lesão, o comprimento da lesão é mais importante que o seu diâmetro. É importante ressaltar que em nosso registro, quanto mais longa foi a lesão, maior foi a correlação com a RFF positiva, corroborando a teoria defendida por estes autores.

Questiona-se se a medida de corte de 0,80 obtida com a medida da RFF seria a melhor forma de quantificar uma lesão e se é realmente possível definir a terapia de um paciente com base apenas neste método, já que este estudo não mostrou reprodutibilidade em lesões severas com exames funcionais não invasivos que confirmem seu significado fisiológico.

Fundamentados pelos achados deste estudo nesta amostra, acreditamos que é precoce a utilização da medida da RFF com valor de corte de 0,80 como padrão-ouro e com grau de recomendação I e nível de evidência A⁴⁰ para a definição da estratégia de tratamento da DAC. Algumas barreiras ainda precisam ser vencidas, como a definição do real valor de referência da medida de corte ideal, o tempo de hiperemia e a dosagem e a via de administração ideal para a realização da medida da RFF.

Limitações do estudo

O número de pacientes incluídos no estudo foi baixo. Sugere-se a continuidade do estudo com a inclusão de um número maior de participantes.

Conclusão

Este estudo não encontrou correlação entre os valores da RFF (corte de 0,80) com a presença de isquemia miocárdica obtida por meio de estudos funcionais não invasivos em lesões coronarianas angiograficamente severas avaliadas por ACQ.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Costantini CRF, Ramires JA, Costantini CO, Denk MA, Macedo RM; Obtenção de dados: Costantini CRF, Costantini CO, Denk MA, Silveira CW, Macedo RM; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Costantini CRF, Costantini CO, Denk MA, Macedo RM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costantini CRF, Ramires JA, Costantini CO, Denk MA, Tarbine SG, Santos MF, Zanuttini DA, Souza AM, Macedo RM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(1):74-82.
- Nilsson B, Westheim A, Risberg M. Effects of group-based high-intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1361-5.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):216-35.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23.
- De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart.* 2008;94(7):949-59.
- Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation.* 2004;109(5):634-40.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
- Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation.* 2004;109(18):2168-71.
- Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). *Am J Cardiol.* 2005;95(1):113-6.
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van’t Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
- Barbosa MM, Nunes MC, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(10 supl.3):e265-e302.
- Brito FS, Vilas-Boas F, Castro I, Oliveira JA, Guimarães JJ, Stein R; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(supl 2):1-16.
- Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol.* 1999;6(2):G47-84.
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):415-37.
- Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al. Assessment of short, medium, and long-term variations in arterial dimensions from computer assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation.* 1985;71(2):280-8.
- Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart.* 2004;90(9):1085-93.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(18):1768.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92.
- Myler RK, Shaw C, Stertzer SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1641-52.
- Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van’t Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2105-111.
- Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353(7):653-62.

25. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, et al. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):494-503.
26. Loong C, Anagnostopoulos C. Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart.* 2004;90 Suppl 5:v2-9.
27. Siqueira ME, Segundo Neto EM, Kelendjian JF, Smanio PE. Diagnostic value of myocardial radionuclide imaging in patients with multivessel coronary disease. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):194-8.
28. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900-7.
29. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
30. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91.
31. International Study of Comparative Health Effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA). [Internet]. [Accessed in 2016 May 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>
32. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of increasing doses of intracoronary adenosine on the assessment of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(10):1079-84.
33. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation.* 1990;82(5):1595-606.
34. Tarkin JM, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Echavarría-Pinto M, Asress KN, et al. Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: results of the Adenosine for the Fractional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):654-61.
35. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89(3):1013-22.
36. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarría-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):222-5. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(4):431.
37. Lopez-Palop R, Carrillo P, Agudo P, Frutos A, Cordero A, López-Aranda MA, Ramos D. (2013). Correlation between intracoronary ultrasound and fractional flow reserve in long coronary lesions: a three-dimensional Intracoronary Ultrasound Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(9):707-14.
38. López-Palop R, Carrillo P, Cordero A, Frutos A, Mateo I, Mashlab S, et al. Effect of lesion length on functional significance of intermediate long coronary lesions. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2013;81(4):E186-94.
39. Jaffe R, Halon DA, Roguin A, Rubinshtein R, Lewis BS. A Poiseuille-based coronary angiographic index for prediction of fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):862-5.
40. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.