

## Comparação entre Avaliação de Isquemia Miocárdica pela Reserva de Fluxo Fracionada e Cintilografia de Perfusão Miocárdica

### Comparison between Myocardial Ischemia Evaluation by Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Scintigraphy

Aurora Felice Castro Issa, Felipe Pittella, Sergio Martins Leandro, Patricia Paço, Judas Tadeu, Renata Felix

Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

#### Resumo

**Fundamentos:** Lesões coronárias moderadas podem ser, ou não, responsáveis pela isquemia miocárdica. A análise funcional das lesões pode ser realizada por métodos invasivos e não invasivos.

**Objetivo:** Comparar a análise funcional das lesões coronarianas moderadas pela reserva de fluxo fracionado e pela cintilografia de perfusão miocárdica.

**Métodos:** Foram estudados prospectivamente 47 pacientes com doença arterial coronária estável com pelo menos uma lesão coronariana moderada obstrutiva. Eles foram submetidos à reserva de fluxo fracionado e à cintilografia de perfusão miocárdica com intervalo médio de 24,5 dias, entre janeiro de 2013 e dezembro de 2015. Não houve alteração no estado clínico e nem no procedimento de revascularização entre exames. As variáveis populacionais foram descritas como mediana e interquartil. A reserva de fluxo fracionado foi realizada em um de tronco de coronária esquerda; 37 artérias coronárias descendentes; 12 artérias circunflexas e quatro artérias coronárias direitas. Reserva de fluxo fracionado  $< 0,8$  foi considerada positiva. A análise comparativa entre os resultados dos testes foi feita pelo teste de Fisher bicaudal, sendo considerado significativo valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** A reserva de fluxo fracionado  $< 0,8$  foi encontrada no tronco de coronária esquerda (100%); 13 na artéria coronária descendente (35,14%); seis na artéria circunflexa (50%) e duas na artéria coronária direita (50%). Dentre os pacientes com reserva de fluxo fracionado positiva, 83% tinham isquemia miocárdica demonstrada na cintilografia de perfusão miocárdica ( $p = 0,058$ ). Analisando especificamente o território da artéria coronária descendente, 83% dos pacientes com reserva de fluxo fracionado negativa não tinham isquemia na cintilografia de perfusão miocárdica, mas 69% dos pacientes com reserva de fluxo fracionado positiva não tinham isquemia na cintilografia de perfusão miocárdica ( $p = 0,413$ ).

**Conclusão:** Pode ocorrer discordância entre os resultados de análise funcional de lesões coronárias moderadas por testes invasivos e não invasivos. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(4)333-338)

**Palavras-chave:** Isquemia Miocárdica, Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico, Imagem de Perfusão do Miocárdio / diagnóstico por imagem, Angina Microvascular.

#### Abstract

**Background:** Moderate coronary artery lesions can be, or not, responsible for myocardial ischemia. The functional analysis of these lesions can be performed by invasive and noninvasive methods.

**Objective:** To compare the functional analysis of moderate coronary lesions by fractional flow reserve and myocardial perfusion scintigraphy.

**Methods:** 47 patients with stable coronary artery disease and at least one moderate coronary artery obstruction were prospectively studied. They were submitted to fractional flow reserve and myocardial perfusion scintigraphy with a median interval of 24.5 days between January 2013 and December 2015. There was no change in clinical status or revascularization procedure between the exams. The population variables were described as medians and interquartile range. Fractional flow reserve was performed in one left main coronary artery; 37 left descending coronary arteries; 12 circumflex arteries and 4 right coronary arteries. Fractional flow reserve  $< 0.8$  was considered positive. The comparative analysis between the results of the tests was performed by two-tailed Fisher's test and a  $p$ -value 0.05 was considered significant.

**Results:** Fractional flow reserve  $< 0.8$  was found in the left main coronary artery (100%); 13 in the left descending coronary artery (35.14%); 6 in circumflex artery (50%) and 2 in the right coronary artery (50%). Among the patients with positive fractional flow reserve, 83% had myocardial ischemia demonstrated by the myocardial perfusion scintigraphy ( $p = 0.058$ ). When analyzing specifically the left descending coronary artery, 83% of the patients with negative fractional flow reserve showed no ischemia at the myocardial perfusion scintigraphy, but 69% of the patients with positive fractional flow reserve showed no ischemia at the myocardial perfusion scintigraphy ( $p = 0.413$ ).

**Conclusion:** Disagreements can occur between the results of the functional analysis of moderate coronary lesions by invasive and noninvasive tests. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(4)333-338)

**Keywords:** Myocardial Ischemia; Fractional Flow Reserve, Myocardial; Myocardial Perfusion / diagnostic imaging; Microvascular Angina.

Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>

#### Correspondência: Aurora Felice Castro Issa

Rua Timóteo da Costa, 623/110. CEP: 22450-130, Leblon, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: auroraissa@gmail.com; auroraissa@cardiol.br

## Introdução

A presença de isquemia miocárdica é um dos fatores prognósticos importantes na doença arterial coronariana (DAC) e na tomada de decisão sobre o melhor tratamento a ser instituído. A combinação da anatomia coronária com a informação do significado hemodinâmico da lesão obstrutiva é fundamental para definir a estratégia de tratamento a ser realizada nos pacientes com DAC.

A medida da reserva de fluxo fracionada (RFF) é uma ferramenta valiosa para avaliar a gravidade funcional de uma estenose coronariana, identificando-se alterações na resistência ao fluxo coronariano. A RFF pode ser obtida no laboratório de hemodinâmica e pode ser realizada em conjunto com a angiografia. Define-se RFF como o fluxo sanguíneo máximo para o miocárdio na presença de uma determinada estenose, dividido por este fluxo, se não houvesse esta estenose. A RFF pode ser determinada dividindo-se a pressão média distal à lesão coronariana pela pressão média em aorta, durante a vasodilatação máxima induzida por adenosina. Considera-se que a RFF apresenta valor normal de 1, e que valores menores que 0,8 são indicativos de isquemia miocárdica. Estudos demonstram que vasos coronarianos que apresentam RFF  $\geq 0,8$  podem ser tratados clinicamente, com taxas de eventos cardiovasculares semelhantes às de pacientes com testes não invasivos normais ( $< 1\%$  ao ano). Pacientes com RFF  $\leq 0,8$  poderiam se beneficiar de procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica.<sup>1-3</sup>

Embora a RFF tenha seu papel definido em lesões moderadas e seja pouco útil em lesões angiograficamente graves, ela ajuda na decisão sobre quando revascularizar portadores de doença multiarterial. Nestes pacientes, ela auxilia na definição da estratégia de revascularização, além de avaliar melhor sua extensão, de acordo com a avaliação funcional das estenoses em locais críticos das coronárias.<sup>4</sup>

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) com imagens tomográficas tem sido validada por inúmeros estudos na avaliação do diagnóstico e do prognóstico para pacientes sob risco de eventos cardiovasculares. A repercussão funcional de lesões coronarianas consiste em um dos principais focos do método, que se baseia na avaliação do déficit de perfusão em segmentos miocárdicos irrigados por artérias parcialmente ocluídas. A estratificação de risco é baseada na capacidade de identificar pacientes, de acordo com os resultados do exame. O SPECT com perfusão normal ou discretamente alterada tem excelente prognóstico, com baixo risco de mortalidade ( $< 1\%$ ) ao ano. O risco associado à alteração

da perfusão varia de acordo com a extensão e a gravidade da isquemia. Quanto maiores os defeitos de perfusão, maior a probabilidade de eventos futuros. Naqueles com defeitos de perfusão moderados, a incidência de eventos é de 1 a 3% ao ano, sendo  $> 3\%$  em pacientes com grandes defeitos de perfusão.<sup>5</sup>

Grande parte das intervenções coronarianas percutânea é realizada baseada somente em critérios angiográficos, sem evidência objetiva de isquemia miocárdica. A angiografia coronariana mostra limitações em estabelecer a gravidade funcional, porque nem sempre o grau de estenose de uma lesão correlaciona com o comprometimento funcional provocado no miocárdio.<sup>6</sup> Assim, faz-se importante a complementação de dados anatômicos com testes funcionais capazes de orientar adequadamente a terapêutica em relação a um procedimento de revascularização miocárdica. Vários estudos têm sido realizados com a finalidade de avaliar a concordância da RFF com os métodos funcionais (CPM, ecocardiograma de estresse com dobutamina e teste ergométrico) na definição da presença de isquemia miocárdica, tendo a RFF a vantagem de ser específica para cada vaso e obstrução.<sup>7</sup> Em pacientes multiarteriais, a CPM tende a subestimar ou superestimar a importância funcional da estenose coronária em comparação com FFR.<sup>8</sup>

O testes funcionais são realizados em uma minoria de pacientes encaminhados para angioplastia coronariana no Instituto Nacional de Cardiologia. Neste sentido, a RFF pode ser uma ferramenta útil na sala de hemodinâmica para auxiliar nas tomadas de decisão de realizar ou não uma intervenção coronariana percutânea, poupando tempo e custos ao sistema de saúde. O objetivo do presente trabalho foi comparar a análise funcional entre a RFF e a CPM em pacientes com lesões moderadas na coronariografia.

## Métodos

Trata-se de estudo prospectivo, observacional, com seleção de pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos internados na enfermaria do Departamento de Doença Coronária ou encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica do Instituto Nacional de Cardiologia, que apresentavam indicação de RFF após a análise da coronariografia por equipe multidisciplinar "Time do Coração". O tamanho amostral de 47 pacientes foi selecionado por conveniência.

Os pacientes sem CPM prévia foram submetidos ao exame. As lesões coronarianas foram classificadas em

moderadas (entre 50 e 70%) e graves ( $\geq 70\%$ ) de acordo com estimativa visual.

Foram incluídos pacientes com lesões moderadas e para quem existisse dúvida com relação à indicação de revascularização miocárdica. Foram excluídos pacientes portadores de oclusão crônica, com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento e os instáveis, com doença valvar grave ou cardiomiopatias de outras causas, contraindicação ao uso de adenosina e contraindicação à realização da cintilografia (gestantes, lactantes e mulheres com suspeita de gravidez).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia e todos os participantes concordaram com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O presente estudo não possui fontes de financiamento.

### Realização da medida da reserva de fluxo fracionada

Foi realizado cateterismo das coronárias com cateteres guia 6 e 7 F. Antes da angiografia, foram administrado 10.000 u de heparina endovenosa e nitroglicerina intracoronária, na dose de 0,25 a 0,5 mg. A seguir, foram feitas as medidas pressóricas nos vasos com estenoses  $\geq 50\%$  pela estimativa visual, utilizando corda guia, que tinha um sensor em sua ponta e estava posicionada no leito distal de cada coronária a ser analisada. Foi administrado adenosina endovenosa na dose de 140 mg/kg/minuto, durante 2 a 3 minutos, para induzir hiperemia máxima.

A RFF foi determinada como a razão entre a pressão média distal da coronária e a pressão média da aorta, medida pelo cateter guia durante hiperemia máxima. As estenoses com RFF  $< 0,8$  foram consideradas positivas para isquemia.

### Realização da cintilografia de perfusão miocárdica

A CPM foi realizada por meio da técnica de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT, acrônimo do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*), utilizando-se Tecnécio-99m sestamibi (Tc-99m MIBI) no protocolo de 2 dias em repouso e estresse com esforço ou dipiridamol. A análise das imagens foi feita de forma semiquantitativa, usando um modelo de 17 segmentos. O exame foi considerado anormal ao evidenciar um ou mais territórios isquêmicos. A porcentagem de área isquêmica não foi avaliada em todos os pacientes.

### Análise estatística

Foi realizada análise descritiva das características basais dos pacientes selecionados por meio de cálculos de medianas e interquartis. A avaliação da associação entre a presença de isquemia na CPM e RFF foi avaliada por meio do teste exato de Fisher bicaudal. Valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Foi utilizado o *software* STATA/MP, versão 14.2, da StatCorp LP para a análise dos dados.

### Resultados

Ao caracterizar a amostra de pacientes estudados, foram selecionados 47 indivíduos com doença coronariana estável, com mediana de idade de 65,4 anos (intervalo dos interquartis entre 58,03 e 69,59 anos). A maioria era mulheres (66%) e apresentava angina estável (82%); e 7% eram pós-infarto agudo do miocárdio.

Em relação à função de ventrículo esquerdo, somente 14% apresentavam disfunção moderada à grave. O valor da fração de ejeção pelo método de Teichholz registrou mediana foi 64,5%, e os interquartis entre 45 e 71% (Tabela 1).

A avaliação do estresse pela CPM foi feita 68% com dipiridamol e em 32% com esforço. O intervalo entre a realização da CPM e a RFF foi de 24,5 dias, entre janeiro de 2013 e outubro de 2015.

Na amostra analisada dos pacientes, 38,8% eram trivasculares ou com lesão de tronco. O RFF foi realizado nos seguintes territórios: um tronco da coronária esquerda, 37 artérias descendentes anteriores (ADA), 12 circunflexas e 4 coronárias direitas.

Na análise comparativas dos resultados da CPM e RFF, 83% dos pacientes com RFF positiva também possuíam CPM positiva, porém com o valor de  $p$  não significativo (0,058) e 53,57% dos pacientes com CPM positiva apresentavam RFF negativa (Figura 1).

Ao discriminar a avaliação do território da ADA, 83% dos paciente com RFF negativa também apresentavam CPM negativa, mas, naqueles que obtiveram resultados positivos da RFF, a CPM foi negativa em 69% - ambos os resultados apresentaram valor de  $p$  não significativo (0,413) (Figura 2).

### Discussão

Na avaliação de isquemia, a concordância entre a CPM e a RFF é fraca.<sup>8,9</sup> No presente trabalho, observamos a não concordância entre os métodos, apesar de 83% dos

**Tabela 1. Características dos pacientes**

Idade, anos	65,45 (58,03-69,59)
Sexo feminino, %	65,96
Raça, %	
Branco	63,83
Pardo	25,53
Negro	10,64
Diagnóstico, %	
Angina estável	82,98
IAM prévio	14,89
Outros	2,13
HAS	91,11
Dislipidemia	91,11
Diabetes melito	42,22
Tabagista	40,00
Doença cerebrovascular	8,89
Insuficiência renal	4,44
Sedentarismo	86,67
Obesidade	13,95
Historia familiar	52,27
FEVE < 50%	14,28
FE Teichholz	64,5 (45-71)
Anatomia trivascular ou TCE	38,80

*IAM: infarto agudo do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; TCE: tronco de coronária esquerda.*

pacientes com RFF positiva apresentarem CPM positiva; o valor de p foi não significativo.

Tal discordância torna-se mais evidente em pacientes com doença multivascular, pois a CPM tende a subestimar a importância funcional das lesões.<sup>8</sup> A RFF reflete o gradiente de pressão em um único vaso; por outro lado, a CM faz a comparação da severidade funcional da estenose entre os vasos. O defeito de perfusão na CPM é definido por meio da comparação com a região de maior perfusão, assumindo que esta região seja normal, mas, muitas vezes, também é uma região alterada – ainda que menos afetada.<sup>10</sup> Na amostra estudada, 38,8% dos pacientes possuíam doença em tronco de coronária

esquerda ou trivascular, o que pode ter contribuído para discordância entre os resultados.

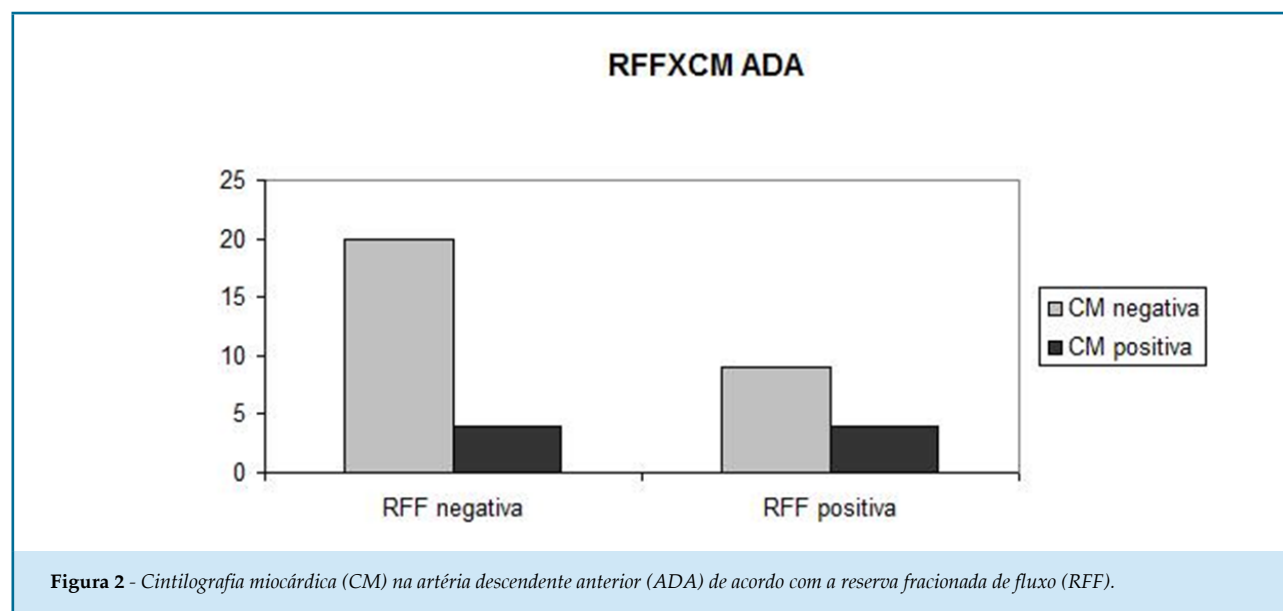
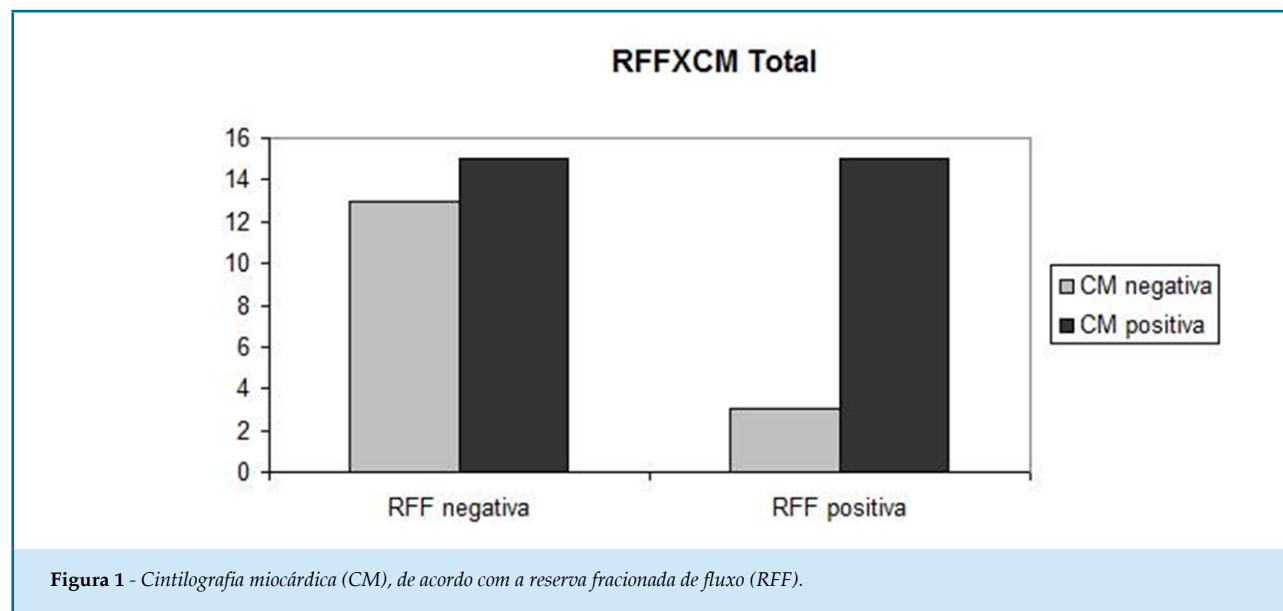
Outro fator a ser considerado na análise de concordância é a presença de doença microvascular, que influencia na avaliação da RFF,<sup>10</sup> porém outras avaliações invasivas podem ser realizadas, para melhor quantificar a doença microvascular. A reserva de fluxo coronário (RFC) e o índice de microrresistência circulatório (IRC) melhoram a estratificação de risco em paciente com RFF negativa, sendo um fator prognóstico independente.<sup>11-13</sup> A RFC representa a capacidade de vasodilatação do leito vascular coronariano durante hiperemia, sendo medido por indicadores de termodiluição. Um valor baixo de CRF ( $\leq 2$ ) indica disfunção microvascular. Adicionalmente, o índice de resistência microvascular também fornece dados sobre a função microvascular, sendo medido por meio da pressão coronariana distal multiplicada pelo tempo de trânsito médio de 3 mL de bólus de salina durante hiperemia induzida pela adenosina, sendo menor que 20 o valor normal e maior que 30 se alterado.<sup>11-13</sup> Na amostra total, a RFF era negativa em 53,57% dos pacientes que apresentavam CPM positiva, resultado que pode ser explicado pela presença de doença microvascular, sendo sua confirmação feita pelos métodos discutidos acima.

Na análise específica da ADA, também não observamos concordância significativa, mas 83% dos pacientes com cintilografia negativa também apresentaram RFF negativa.

Não foram obtidos dados significantes de concordância ou discordância em nossa amostra, possivelmente por conta do número de pacientes estudados, sendo necessária uma amostra maior.

## Conclusão

Pode ocorrer discordância entre os resultados de análise funcional de lesões coronárias moderadas por testes invasivos e não invasivos. Este fato pode ter consequências importantes no uso da cintilografia para determinar a estratégia de revascularização ótima, principalmente em pacientes multivasculares. Assim, a reserva de fluxo fracionada mostra-se boa aliada à coronariografia, principalmente em pacientes com lesões multivasculares, uma vez que a estratificação anatômica e funcional pode ser obtida em um único procedimento. Tratando-se de pacientes com doença microvascular, a reserva de fluxo fracionada não é definida com estratégia ideal na avaliação de isquemia.



## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pittella F, Paço P, Leandro SM, Felix R, Issa AFC. Obtenção de dados: Paço P, Leandro SM, Tadeu J, Felix R, Issa AFC. Análise e interpretação dos dados: Pittella F, Paço P, Tadeu J, Felix R, Issa AFC. Análise estatística: Paço P, Issa AFC. Redação do manuscrito: Paço P, Issa AFC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pittella F, Felix R, Issa AFC. Realização de Exames: Leandro SM, Felix R.

## 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.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 5272. Todos os procedimentos envolvidos

nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Sant'Anna FM, Brito MB. Fractional flow reserve: concepts and application. *Rev SOCERJ*. 2009;22(1):43-55.
2. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AG, Devito FS, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6 supl.1):1-58.
3. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bomschein B, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):177-84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.012.
4. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-56. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S004>.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Suppl 3):1-42.
6. Sant'Anna FM, da Silva ER, Batista LA, Brito MB, Ventura FM, Ferraz HA. What is the angiography error when defining myocardial ischemia during percutaneous coronary interventions? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):162-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001500007>.
7. Pijls NH, 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. doi: 10.1056/NEJM199606273342604.
8. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):307-14. doi: 10.1016/j.jcin.2009.12.010.
9. Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):450-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.09.092.
10. Crea F, Camici PG, Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101-11.
11. Schelbert HR. FFR and coronary flow reserve: friends or foes?. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):203-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.12.003.
12. Berry C. Fractional flow reserve, coronary flow reserve and the index of microvascular resistance in clinical practice. *Radcliffe Cardiology*. Feb. 2014:1-6.
13. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1158-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.053.

