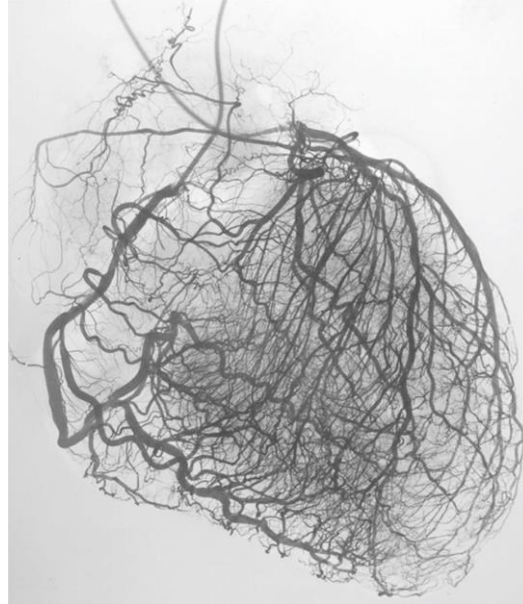


INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para avaliação funcional da doença coronária

Pedro Tiago Madureira Santos

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Versão definitiva

Orientadores:

Prof.^a Doutora Alda Cristina Jesus Valentim Nunes de Carvalho (ISEL)

Prof.^a Doutora Maria Amélia Ramos Loja (ISEL)

Coorientadores:

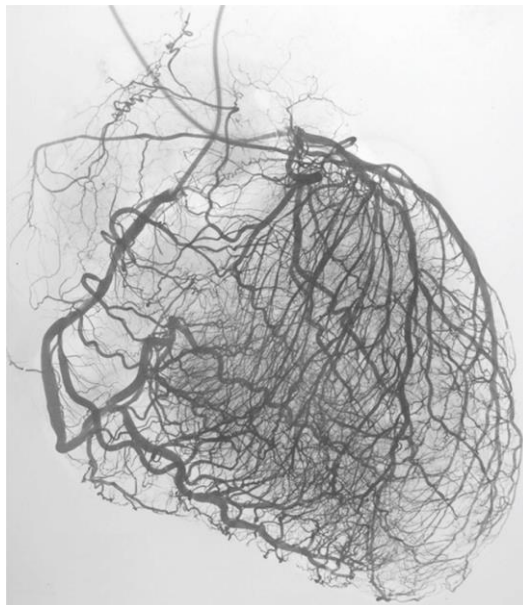
Dra. Rita Calé Theotónio (HGO)

Mestre Ernesto José Ferrão Abreu Pereira (HGO)

Novembro de 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para avaliação funcional da doença coronária

Pedro Tiago Madureira Santos

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Júri:

Presidente: Prof. Doutor António Jorge Duarte de Castro Silvestre (ISEL)
Vogal (arguente): Prof.^a Doutora Iola Maria Silvério Pinto (ISEL)
Vogal (orientador): Prof.^a Doutora Alda Cristina Jesus Valentim Nunes de Carvalho (ISEL)

Orientadores:

Prof.^a Doutora Alda Cristina Jesus Valentim Nunes de Carvalho (ISEL)
Prof.^a Doutora Maria Amélia Ramos Loja (ISEL)

Coorientadores:

Dra. Rita Calé Theotónio (HGO)
Mestre Ernesto José Ferrão Abreu Pereira (HGO)

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Dedicatória e agradecimentos

A realização da presente dissertação só foi possível com a colaboração de todos os colegas do Hospital Garcia de Orta (HGO) e com o apoio de toda a família. A todos dedico este projeto.

Sendo a inclusão dos doentes prospetiva, a colaboração de toda a equipa multidisciplinar do Serviço de Cardiologia de Intervenção do HGO foi fundamental. Todos, na sua dimensão, foram importantes e por isso agradeço individualmente aos colegas:

Tec. Cardiopneumologistas: Cátia Eusébio, Ernesto Pereira, João Morgado, Patrícia Araújo e Sílvia Vitorino

Enfermeiros: Agnelo Caldeira, Ana Lopes, Carla Araújo, Carla Silva, Catarina Figueiredo, Daniel Marques, Elvira Moiro, Florence Monteiro, Nuno Oliveira, Ricardo Costa, Rita Gomes, Sandra Guerreiro e Susana Bento

Cardiologistas: Ana Cristina Martins, Ana Rita Pereira, Gonçalo Morgado, Hélder Pereira e Rita Calé

Téc. Radiologia: Cláudia Balixa e Nicolai Cernean

Assistentes Operacionais: Anabela Marques e Paula Severino

Especial agradecimento:

Diretor do Serviço de Cardiologia e Coordenador da Cardiologia de Intervenção do HGO Prof. Doutor Hélder Pereira pela autorização da realização da tese de mestrado inserida na cardiologia de intervenção do HGO.

Coordenadora Adjunta da Cardiologia de Intervenção do HGO e Coorientadora da presente tese Dra. Rita Calé por todo o apoio e orientação.

Subcoordenador dos Téc. de Cardiopneumologia e Coordenador dos Téc.de Cardiopneumologia da Cardiologia de Intervenção do HGO Mestre Ernesto Pereira por todo o apoio e orientação.

Agradeço todo o apoio, orientação, motivação e horas de trabalho às orientadoras Prof. ^a Doutora Alda Carvalho e Prof. ^a Doutora Amélia Loja.

Sem o apoio da família nenhum projeto, independentemente da dificuldade, é concretizado.

Por esse motivo agradeço:

Aos meus pais pelas ferramentas pessoais e acadêmicas.

Às minhas irmãs, avó, sogros e cunhados por todo o apoio

À minha companheira de sempre Ana Catarina pelo apoio e sugestões. Acima de tudo pela paciência, carinho e amor.

Ao gato Leão pela companhia e distração nas longas horas de trabalho na tese.

Obrigado a todos.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Resumos em Português

Introdução: A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morte a nível mundial. A intervenção coronária percutânea (ICP) guiada por avaliação fisiológica demonstra melhores resultados, nomeadamente na mortalidade e reinternamento, que a tradicional angiografia coronária, sendo o *Fractional Flow Reserve* (FFR) o método *gold standard*. Apesar de recomendada nas mais recentes *guidelines* da DAC estável, a adesão à avaliação funcional permanece reduzida pela necessidade de administração de um agente hiperémico farmacológico, normalmente a adenosina, com efeitos secundários e aumento do tempo / custos do procedimento. O *instantaneous Wave-Free Ratio* (iFR) é um índice de repouso que não necessita de um agente hiperémico farmacológico. Apesar de validado clinicamente, o iFR demonstra uma elevada discordância de resultados, até 26%, quando comparado ao FFR. Outros índices funcionais inócuos em risco e tempo de procedimento acrescido, como o Pd/Pa ou o FFR de contraste (FFRc), apesar de não terem validação clínica, podem acrescentar informação importante ao procedimento. Um processo que complemente a utilização do iFR com outros índices, poderá demonstrar uma melhoria da acuidade diagnóstica superior à do iFR isoladamente.

Métodos: Inclusão consecutiva de 30 doentes com DAC intermédia com indicação para avaliação funcional e sem contraindicação para administração de adenosina, seguido de aquisição dos índices funcionais Pd/Pa, iFR, FFRc e FFR.

Resultados: Quando comparado com o FFR, o iFR apresentou uma discordância de 28.2% enquanto o FFRc apenas 7.7%. A doença difusa e o género masculino são os fatores que apresentaram maior risco de discordância entre o iFR e o FFR. A regressão linear simples permite prever o FFR através do FFRc [$F(1,37) = 268.939$; $p < 0.05$; $R^2 = 0.88$].

Conclusão: O FFRc permite prever com considerável acuidade o FFR. A utilização do FFRc como método de confirmação do resultado do iFR permite melhorar a fiabilidade da técnica em comparação com a utilização isolada do iFR.

Palavras-chave: Doença arterial coronária; avaliação funcional, FFR; iFR, FFR de contraste

Abstract

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death. Percutaneous coronary intervention (PCI) guided by physiological assessment shows better results, particularly in mortality and readmissions, than traditional coronary angiography, with Fractional Flow Reserve (FFR) being the gold standard method. Despite recommended in the most recent guidelines for stable CAD, the use of functional assessment remains deficient due to the need to administer a pharmacological hyperemic agent (adenosine) with side effects and increased procedure time/costs. The instantaneous Wave-Free Ratio (iFR) is a resting index that discharges the use of the pharmacological hyperemic agent. Despite clinically validated, the iFR shows high disagreement when compared to the FFR, up to 26%. Other innocuous functional indices at risk and increased time, such as Pd/Pa or contrast FFR (cFFR), despite not having clinical validation, can add valuable information to the procedure. A process that complements the use of iFR with other indices may demonstrate an improvement in diagnostic accuracy that is superior to iFR alone.

Methods: Consecutive inclusion of thirty patients with intermediate CAD with indication for functional assessment and without contraindication for adenosine administration, followed by acquisition of functional indices Pd/Pa, iFR, cFFR and FFR.

Results: When compared to the FFR, the iFR had a discordance of 28.2% and the cFFR only 7.7%. Patients with diffuse disease or male gender were at higher risk of discordance between the iFR and FFR. Simple linear regression makes it possible to predict the FFR through the cFFR [$F(1.37) = 268.94$; $p < 0.05$; $R^2 = 0.88$].

Conclusion: The cFFR makes possible to predict the FFR with considerable accuracy. The use of the cFFR as a method of confirming the iFR result improves the reliability of the technique compared to the iFR alone.

Keywords: Coronary artery disease; functional assessment, FFR; iFR, Contrast FFR

Conteúdos

Índice

Dedicatória e agradecimentos	i
Resumos em Português	iv
Abstract	v
Conteúdos	vi
Índice de Anexos	viii
Índice de Equações	ix
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	x
Lista de abreviaturas	xi
Capítulo 1 – Enquadramento	1
1.1 Introdução	1
1.2 Proposta de tese	2
1.3 Estrutura	3
Capítulo 2 – Estado da arte	4
2.1 Revisão bibliográfica	4
2.1.1 Doença arterial coronária	4
2.1.2 Avaliação funcional coronária.....	6
a) <i>FFR – Fractional Flow Reserve</i>	7
b) <i>FFRc – FFR de Contraste</i>	8
c) <i>iFR – instantaneous wave-Free Ratio</i>	9
d) <i>Pd/Pa de Repouso</i>	10
2.2 Problemática.....	11
2.3 Objetivo.....	13
Capítulo 3 – Material e métodos	14
3.1 Método clínico.....	14
3.2 Método estatístico	15

Capítulo 4 – Caso de estudo.....	18
4.1 Caracterização da amostra	18
4.1.1 Caracterização dos indivíduos.....	18
4.1.2 Caracterização das lesões	19
4.2 Resultados e discussão.....	21
4.2.1 Comparação dos índices de avaliação funcional.....	21
4.2.2 Relação dos fatores de risco com os índices funcionais	23
a) Associação entre características das lesões/doentes com o FFR.....	23
b) Associação entre características das lesões/doentes com o iFR.....	24
c) Associação entre características das lesões/doentes com o FFR de contraste	26
4.2.3 Discordância entre índices	26
4.2.4 Testes de independência dos casos discordantes	30
a) Associação entre características das lesões/doentes com os casos discordantes do iFR com FFR ..	30
.....	30
b) Associação entre características das lesões/doentes com os falsos negativos e verdadeiros positivos	32
c) Associação entre características das lesões/doentes com os falsos negativos e verdadeiros negativos.....	34
4.3 Modelo de regressão linear	35
Capítulo 5 – Considerações finais	40
5.1 Conclusão.....	40
5.2 Limitações e considerações futuras	42
Bibliografia	43
Anexos	51

Índice de Anexos

Anexo I - Validação do índice de avaliação funcional FFR.	51
Anexo II - Desenho e Resultados dos estudos de validação do FFR: DEFER, FAME e FAME-2.	51
Anexo III - Validação do índice de avaliação funcional iFR.	51
Anexo IV - Protocolo de investigação (Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para a avaliação funcional da doença coronária).	52
Anexo V - Consentimento informado fornecido aos doentes que integraram a base de dados utilizada na presente dissertação.	53
Anexo VI - Protocolo clínico da Avaliação Hemodinâmica Invasiva de Lesões Coronárias Intermédias.	54
Anexo VII - Poster do protocolo para aplicação prática.	55
Anexo VIII - Características das lesões avaliadas.	56
Anexo IX – Teste de normalidade (Shapiro-Wilk) para os índices funcionais Pd/Pa, iFR, FFR de contraste e FFR.	56
Anexo X - Resultados das diferentes avaliações funcionais realizadas a cada lesão e respetiva concordância entre índices.	57
Anexo XI - Estatística do FFR vs fatores de risco.	58
Anexo XII - Estatística entre artéria avaliada e resultado do algoritmo FFR, FFR de contraste e iFR.	59
Anexo XIII - Estatística iFR vs fatores de risco.	60
Anexo XIV - Estatística FFR de contraste vs fatores de risco.	61
Anexo XV - Estatística dos casos discordantes do iFR/FFR vs fatores de risco.	62
Anexo XVI - Estatística entre artéria avaliada e casos discordantes do iFR/FFR, falsos negativos / verdadeiros negativos e falsos negativos / verdadeiros positivos.	63
Anexo XVII - Estatística Falsos Negativos / Verdadeiros Positivos vs fatores de risco.	64
Anexo XVIII - Estatística Falsos Negativos / Verdadeiros Negativos vs fatores de risco.	65
Anexo XIX – Comparação da idade média entre Falsos Negativos/Verdadeiros Positivos do iFR/FFR.	66
Anexo XX - Comparação da idade média entre Falsos Negativos/Verdadeiros Negativos do iFR/FFR.	66

Índice de Equações

Equação 1 - Lei de Ohm aplicada à fisiologia coronária.	6
Equação 2 - Lei de Ohm aplicada à avaliação funcional coronária.....	6
Equação 3 - Regressão linear simples aplicando o FFRc e FFR.....	16
Equação 4 - Cálculo preditor do FFR através do FFRc.	37
Equação 5 - <i>Cutoff</i> do FFRc considerando a regressão linear.....	37

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do FFR	7
Figura 2 - Representação esquemática dos períodos do ciclo cardíaco e respectivos índices. 9	
Figura 3 - Distribuição das avaliações fisiológicas pela anatomia coronária com respectivo grau de obstrução.	20
Figura 4 - Relação dos valores de iFR com FFR e respectiva concordância.....	21
Figura 5 - Distribuição e correlação entre os diferentes índices de avaliação funcional.....	22
Figura 6 - Correspondência entre o resultado do iFR e FFR e respectiva tabela de contingência.	27
Figura 7 - Correspondência entre o resultado do FFR de contraste e FFR e respectiva tabela de contingência.	29
Figura 8 - Curva ROC do iFR e FFR de contraste tendo como referência o FFR positivo ≤ 0.80	30
Figura 9 – Modelo de regressão linear do FFR em função do FFRc.....	35
Figura 10 - Análise dos resíduos da regressão linear.	38
Figura 11 - Algoritmo / Processo proposto para avaliação funcional.....	40

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resumo com os índices e respetivo tipo de avaliação, validação e <i>cutoff</i>	11
Tabela 2 - Caracterização dos indivíduos.....	19
Tabela 3 - Caracterização das lesões.	20
Tabela 4 - Quantificação dos resultados positivos e negativos dos diferentes índices.	23
Tabela 5 - Estatística FFR vs fatores de risco.	24
Tabela 6 - Estatística iFR vs fatores de risco.....	25
Tabela 7 - Teste de independência da artéria avaliada (circunflexa) com algoritmo iFR.....	25
Tabela 8 - Estatística do FFR de contraste vs fatores de risco.	26
Tabela 9 - Taxa de concordância entre iFR/FFR, FFRc/FFR, iFR/FFR de contraste e iFR/FFR/FFRc.	26
Tabela 10 - Taxa de positividade, discordância, sensibilidade, especificidade e falsos negativos do iFR e FFR de contraste comparativamente ao FFR.	28
Tabela 11 - Estatística dos casos discordantes do iFR/FFR vs fatores de risco.	31
Tabela 12 – Comparação da idade média dos doentes dos casos concordantes/discordantes do iFR/FFR.....	31
Tabela 13 - Estatística dos falsos negativos e verdadeiros positivos do iFR vs fatores de risco.	32
Tabela 14 - Teste de independência entre artéria avaliada (circunflexa) e falsos negativos e verdadeiros positivos do iFR.	34
Tabela 15 - Estatística dos falsos negativos e verdadeiros negativos do iFR vs fatores de risco.	34
Tabela 16 - Modelo sumário da regressão linear com valor do R^2 e teste Durbin-Watson....	36
Tabela 17 - ANOVA com o teste de F.	36
Tabela 18 - Coeficientes da regressão linear simples.	36
Tabela 19 - Tabela de contingência do FFRc com <i>cutoff</i> ≤ 0.85	37
Tabela 20 - Estatística dos resíduos da regressão linear simples.	38

Lista de abreviaturas

AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CONTRAST	<i>Can contrast injection better approximate FFR compared to pure resting physiology</i>
DAC	<i>Doença Arterial Coronária</i>
DEFER	<i>Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis</i>
DEFINE-FLAIR	<i>Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation</i>
DFR	<i>Diastolic hyperemia Free Ratio</i>
EAM	<i>Enfarte Agudo do Miocárdio</i>
FAME	<i>Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention</i>
FEVE	<i>Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo</i>
FFR	<i>Fractional Flow Reserve</i>
FFRc	<i>Fractional Flow Reserve contrast</i>
HGO	<i>Hospital Garcia de Orta</i>
HTA	<i>Hipertensão Arterial</i>
ICP	<i>Intervenção coronária percutânea</i>
iFR	<i>instantaneous Wave-Free Ratio</i>
iFR-SWEDEHEART	<i>instantaneous Wave-Free Ratio versus FFR in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndromes</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
Pd/Pa	<i>Pressão distal / Pressão aorta</i>
RESOLVE	<i>Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve</i>
rFR	<i>resting Full-cycle Ratio</i>
RINASCI	<i>Rapid injection of contrast medium vs. nitroprusside or adenosine in intermediate coronary stenoses</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	<i>Risco Relativo</i>
RVP	<i>Resistência Vascular Sistémica</i>
SCA	<i>Síndrome Coronário Agudo</i>
USA	<i>United States of America</i>

Capítulo 1 – Enquadramento

No presente capítulo será exposto de forma sucinta o tema da dissertação. De seguida será apresentada a proposta de tese, bem como a estrutura da mesma.

1.1 Introdução

A doença arterial coronária (DAC) é uma das principais causas de morte a nível mundial sendo impreterível o seu correto diagnóstico com vista à estratificação para eventual tratamento(1,2). A coronariografia é o método *gold standard* para o diagnóstico da DAC, sendo a gravidade das lesões apenas avaliada visualmente ou com sistemas de quantificação a duas dimensões(3). A avaliação visual da gravidade da DAC atribui alguma subjetividade ao diagnóstico da mesma(3).

É amplamente conhecido o benefício de tratar lesões coronárias com evidência de isquémia miocárdica nos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente em termos prognósticos e sintomáticos(4,5). Tendo em consideração que lesões com estenoses angiográficas superiores a 90% são tipicamente isquémicas o seu tratamento é fundamental(4,5). Em lesões angiográficas intermédias, cujo grau de estenose ou obstrução se encontre compreendido entre os 50% e 90%, é baixa a correlação direta com a isquemia miocárdica, pelo que a indicação de tratamento torna-se inespecífica(6,7). O *Fractional Flow Reserve* (FFR) é um método de avaliação do significado funcional de uma determinada lesão coronária que, em complementaridade com a convencional coronariografia, fornece informação mais objetiva sobre a necessidade de tratamento da DAC, nomeadamente em lesões angiograficamente intermédias(8,9).

Estudos clínicos bastante robustos validaram a utilização do FFR para diferir o tratamento da DAC por intervenção coronária percutânea (ICP) nas lesões consideradas angiograficamente intermédias(10,11). Este método diagnóstico consiste na utilização de um fio guia de pressão para comparação do fluxo sanguíneo proximal e distal a uma determinada obstrução no momento de hiperémia coronária máxima(8,9). Para atingir o estado de hiperémia máxima necessária para a avaliação do FFR, é indispensável a administração de um agente hiperémico(12,13). A adenosina é o fármaco mais comumente administrado, em perfusão, para atingir o estado de hiperémia máxima(12,13). Este, é um fármaco dispendioso do ponto de vista económico, possui diversas contraindicações, a sua administração é bastante sintomática e prolonga consideravelmente o tempo de procedimento (14,15). A necessidade de perfusão do fármaco associada ao tempo necessário para a administração do mesmo, são os principais fatores que contribuem para a baixa adesão à técnica por parte dos diversos laboratórios de hemodinâmica(12,13).

Tendo como objetivo aumentar a adesão dos laboratórios à avaliação funcional surgiram algoritmos que eliminaram as principais limitações logísticas do FFR(16). Com efeito, índices de repouso como o *instantaneous wave-Free Ratio* (iFR), não necessitam de hiperémia farmacológica máxima para a avaliação funcional de lesões coronárias intermédias(6). Apesar de clinicamente validado por diversos estudos, existem algumas incertezas quanto à eficácia do iFR para diferir ICP em doentes com DAC intermédia em detrimento do FFR. A sensibilidade diagnóstica do iFR é consideravelmente inferior à do FFR, existindo estudos que relatam até 26% de lesões incorretamente avaliadas pelo iFR quando comparadas ao resultado do FFR(17,18).

Outros índices de avaliação funcional, como o FFR de contraste (FFRc) ou o Pd/Pa fornecem informação relevante sobre o significado funcional da DAC intermédia(19–21). Apesar de, tal como no iFR, não necessitarem da administração de fármacos hiperémicos durante a sua avaliação, não se encontram clinicamente validados(19–21).

1.2 Proposta de tese

Tendo em consideração os diversos métodos de avaliação funcional, apenas os índices FFR e iFR se encontram validados por estudos clínicos, sendo o FFR o índice com maior evidência científica. Índices como o Pd/Pa de repouso e o FFR de contraste não se encontram validados do ponto de vista clínico por estudos randomizados(19–21). Ainda assim, índices com menor suporte em termos de validação, poderão ter um papel importante no acréscimo de informação relativa à avaliação de uma determinada lesão coronária(19–21).

A proposta da presente tese, baseia-se na elaboração de um algoritmo ou processo que se fundamente em mais do que uma única estratégia de avaliação funcional não farmacológica. Um processo que complemente a utilização do iFR com outros índices, como o Pd/Pa de repouso ou o FFR de contraste e que demonstre uma melhoria da acuidade diagnóstica que seja superior à do iFR isoladamente. Igualmente, não deverá acrescentar de forma significativa tempo ao procedimento, custos adicionais ou risco acrescido para o doente, comparativamente com a avaliação funcional em repouso isolada com base no iFR.

1.3 Estrutura

Capítulo 1 - Enquadramento

O presente capítulo introduz sumariamente o tema da dissertação. Apresenta também, a proposta de tese a desenvolver bem como a sua organização.

Capítulo 2 - Estado de arte

O Capítulo 2 tem por objetivo aprofundar o tema da dissertação da tese através de uma breve introdução à doença arterial coronária e aos respetivos métodos de diagnóstico e terapêutica. Apresenta o conceito de avaliação funcional coronária e expõe a sua importância no diagnóstico da doença arterial coronária. Prossegue com a base teórica dos principais algoritmos de avaliação funcional e respetiva evidência científica, culminando na problemática do tema. Por último, apresenta o objetivo da realização da tese.

Capítulo 3 – Materiais e métodos

O Capítulo 3 apresenta a metodologia aplicada na tese, tanto na perspetiva clínica como estatística. Inicia-se com a metodologia clínica e identifica os critérios de inclusão e exclusão para integrar o estudo. Explica também, sucintamente, o protocolo criado para obtenção dos dados amostra tendo como base protocolos hospitalares. Termina com a descrição da metodologia estatística utilizada no desenvolvimento da dissertação.

Capítulo 4 - Caso de estudo

O Capítulo 4 inicia com a caracterização da amostra tendo em consideração os indivíduos e as diferentes lesões. Apresenta, de seguida, os dados resultantes da aplicação da metodologia estatística na amostra em questão e a respetiva discussão, integrando a informação exposta no Capítulo 2 e na bibliografia.

Capítulo 5 – Considerações finais

O Capítulo 5 visa responder ao objetivo da tese apresentado no Capítulo 2, propondo uma série de considerações para futura investigação e desenvolvimento.

Capítulo 2 – Estado da arte

No Capítulo 2 é apresentada a revisão bibliográfica relativa ao tema da dissertação. Contextualiza historicamente e teoricamente a doença arterial coronária e introduz o conceito de avaliação funcional coronária. É exposta a importância desta avaliação no diagnóstico da doença coronária, sendo explorados os principais índices e estudos clínicos que os suportam. Por fim, é exposta a problemática da tese e respetivo objetivo.

2.1 Revisão bibliográfica

2.1.1 Doença arterial coronária

Em 1812 foi publicado, na revista *The New England Journal of Medicine*, o primeiro artigo científico com noções alusivas à doença arterial coronária (DAC), introduzindo o conceito de *angina pectoris* (do Latim *angina*, “infecção da garganta” e *pectus* “peito”), em português angina de peito(22). John Warren refere-se à *angina pectoris* como uma sensação de estrangulamento do peito, sugerindo uma associação com a “ossificação” das artérias coronárias(22). Apenas em 1879 foi descoberta, pelo patologista Ludvig Hektoen, uma relação direta entre esta entidade patológica e a doença arterial coronária através da associação encontrada entre o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e a oclusão trombótica de uma artéria coronária secundária a doença aterosclerótica(23).

A DAC tem sido, nas últimas décadas, uma das principais causas de mortalidade a nível mundial, representando cerca de 17.8 milhões de mortes anuais e quase um quarto das mortes nos países desenvolvidos(1). Nos últimos anos, a mortalidade da DAC tem diminuído consideravelmente, tendo como principal justificação a constante melhoria dos cuidados de saúde e desenvolvimento da medicina preventiva(2). Em 2019, apesar da DAC continuar a representar-se como a principal causa global de mortalidade, representou apenas 8.9 milhões de mortes a nível mundial(24).

Em 1948, o que ficou conhecido por *Framingham Heart Study*, foi a primeira análise prospetiva e observacional a associar fatores de risco como a hipertensão arterial (HTA) e elevados níveis de colesterol à doença cardiovascular(25). A análise teve por base o modo de vida de diferentes gerações de residentes da localidade de Framingham, Massachusetts nos Estados Unidos da América(25). Atualmente existe uma maior multiplicidade de fatores de risco conhecidos associados à DAC, dividindo-se entre modificáveis como, por exemplo HTA, dislipidemia, *Diabetes Mellitus*, obesidade, tabagismo e sedentarismo e não modificáveis como, a idade, género, etnia e história familiar(26). A doença arterial coronária traduz-se na diminuição do lúmen interno de uma ou mais artérias coronárias, provocado pelo desenvolvimento de placas ateroscleróticas(27). A diminuição geométrica do tamanho do

vaso tem como efeito hemodinâmico a diminuição do fluxo sanguíneo e consequente diminuição da perfusão do músculo cardíaco culminando em isquemia miocárdica(27).

O exame *gold standard* para o diagnóstico de DAC em doentes sintomáticos é a coronariografia, angiografia seletiva das artérias coronárias, sendo o método convencional para a avaliação da sua gravidade(3). A primeira cateterização seletiva de uma artéria coronária foi realizada involuntariamente em 1958 por Mason Sones quando, durante uma angiografia da raiz da aorta a um doente de 26 anos com doença reumática, inadvertidamente cateterizou a coronária direita(28,29). A técnica, propriamente dita, foi apenas descrita pela primeira vez em 1962 e, quatro anos depois, foi publicado o artigo com a descrição do êxito na cateterização seletiva coronária de 1000 doentes e respetiva correlação com o diagnóstico clínico de DAC(30,31).

A terapêutica de revascularização miocárdica, cirúrgica ou percutânea, associada à terapêutica médica otimizada possui um papel central no tratamento da DAC, tendo como objetivo a melhoria dos sintomas, diminuição da progressão da doença aterosclerótica e prevenção de eventos adversos cardiovasculares(3). Atualmente, a intervenção coronária percutânea (ICP) é a opção de referência para o tratamento da DAC(32). Esta, foi realizada pela primeira vez em 1977 por Andreas R. Grüntzig como alternativa ao limitado tratamento convencional baseado na administração de nitroglicerina e propranolol(33,34). A primeira ICP foi executada com a dilatação da obstrução coronária com recurso a um cateter de balão, com o intuito de aumentar a área luminal na zona de lesão e melhorar o fluxo distal, revertendo os sintomas do doente(33). Com o evoluir da tecnologia e aumento da prática clínica, novos dispositivos foram desenvolvidos com vista ao desenvolvimento da técnica e à melhoria dos resultados clínicos(35). Atualmente são utilizados *stents* de última geração, plataformas metálicas com ou sem polímero revestido de fármaco, como os dispositivos de primeira linha no tratamento de estenoses coronárias significativas(35).

A intervenção coronária percutânea de lesões estenóticas que induzam isquemia miocárdica demonstrou melhorar os *outcomes* clínicos, sintomatologia e capacidade funcional do doente, benefício que não se verifica nas estenoses sem evidência de isquémia(4,5). A probabilidade, embora reduzida, de possíveis complicações tardias associadas à implantação de *stents* coronários conduz à necessidade de uma criteriosa seleção dos doentes com indicação para ICP(11). A angiografia coronária, em consequência da subjetividade associada à estimativa visual do grau de obstrução, tem um papel limitado na avaliação de estenoses coronárias intermédias, não sendo possível diferir inquestionavelmente o tratamento das mesmas(10,11).

A avaliação funcional coronária deverá ser equacionada sempre que se verifiquem estenoses intermédias, compreendidas entre 50% a 90%, pelo facto de existir uma fraca correspondência entre o significado angiográfico e hemodinâmico destas lesões(6,7).

A evidência científica atual demonstra que a avaliação funcional modifica a estratégia inicial de tratamento dos doentes com DAC em quase metade dos casos(36). As mais recentes *guidelines* relativas ao tratamento da DAC crónica, de acordo com a evidência, recomendam a avaliação fisiológica das lesões coronárias intermédias para estratificação do risco cardiovascular de diversos subgrupos de doentes de modo a melhorar o prognóstico através da ICP(32).

2.1.2 Avaliação funcional coronária

Apenas estenoses coronárias com grau de obstrução suficientemente grave para causar isquemia miocárdica devem ser submetidas a ICP(37). A medição direta do fluxo coronário é uma abordagem alternativa à angiografia coronária, que é limitada em termos visuais e geométricos(37).

A avaliação fisiológica coronária refere-se a um conjunto de índices e algoritmos que têm como objetivo a medição direta das alterações hemodinâmicas intra-luminais ao longo de uma artéria coronária(37). O fluxo sanguíneo é explicado pela lei de Ohm sendo que, fisiologicamente, corresponde ao rácio entre a diferença de pressão arterial e a resistência vascular sistémica (Equação 1)(38).

Equação 1 - Lei de Ohm aplicada à fisiologia coronária.

$$Q \text{ (débito)} = \frac{\Delta P \text{ (diferença de pressão)}}{RVP \text{ (resistência vascular sistémica)}}$$

O objetivo da avaliação funcional é obter informação do fluxo ou débito através da pressão, sendo que para este facto é necessário considerar a resistência arterial coronária estável e mínima para que o fluxo seja aproximadamente igual à pressão (Equação 2)(37,38).

Equação 2 - Lei de Ohm aplicada à avaliação funcional coronária.

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \Rightarrow \text{se } R \text{ (resistência) estável e mínima} \Rightarrow Q \approx P$$

Cada algoritmo de avaliação funcional apresenta diferentes formas de diminuir o efeito da resistência na pressão, de modo a permitir o cálculo do fluxo arterial(37,38). As bases conceptuais de todos os algoritmos de avaliação funcional centram-se na relação da pressão aórtica (Pa) com a pressão distal (Pd) à estenose coronária, Pd/Pa. A pressão proximal à lesão, Pa, é obtida diretamente através da curva de pressão do cateter utilizado para a cateterização da artéria coronária e a pressão distal, Pd, através de um sensor de pressão embutido num fio guia que atravessa a lesão.

Os algoritmos de avaliação funcional estão divididos em dois grupos, considerando o estado fisiológico em que são realizados: índices hiperêmicos e não hiperêmicos ou de repouso, podendo na análise variar o momento do ciclo cardíaco e o espaço temporal em que são avaliados(37,38).

a) FFR – Fractional Flow Reserve

Em 1993 foi introduzido por Pijls *et al.* o conceito de *Fractional Flow Reserve* (FFR) ou fluxo de reserva coronária, sendo atualmente o mais validado índice de avaliação fisiológica do significado funcional de estenoses coronárias(8,9). Como retratado na Figura 1, o FFR representa o rácio entre a pressão média distal à estenose e a pressão média proximal ou aórtica, Pd/Pa(8,9). Salienta-se que esta avaliação é obrigatoriamente realizada sob condições de hiperémia máxima, provocada farmacologicamente através da perfusão endovenosa ou de um bólus intracoronário de um agente hiperémico, sendo deste modo uma relação Pd/Pa em hiperemia máxima(12).

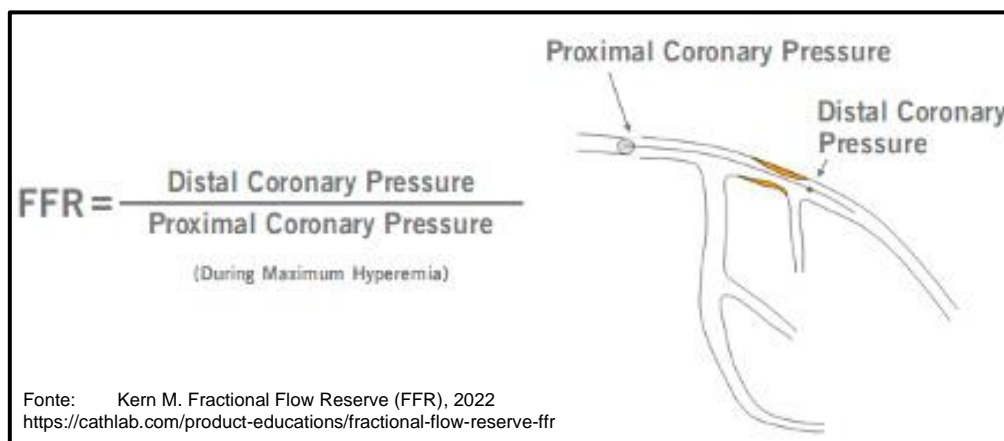


Figura 1 - Representação esquemática do FFR

A adenosina, agente hiperémico farmacológico mais utilizado na avaliação do FFR, é um vasodilatador da microcirculação que tem por objetivo tornar a pressão coronária diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo, minimizando ao máximo a resistência microvascular(21). É necessário atingir o ponto hiperémico máximo, de modo a que exista a máxima vasodilatação do vaso a avaliar, simulando uma situação de stress máximo(39).

Nestas condições, existe uma relação linear entre o fluxo da artéria coronária e a pressão do mesmo(39). O FFR define-se pelo rácio do fluxo máximo obtido num vaso estenótico com o fluxo máximo teórico desse mesmo vaso sem doença, sendo que numa artéria saudável essa relação deverá ter um valor de 1(37,39). Por outro lado, um valor relativo de, por exemplo 0.75, representa uma perda de fluxo de 25% em relação ao proximal (37,39).

A relação entre a pressão distal e proximal à estenose, Pd/Pa em hiperemia máxima ou FFR, deverá ser superior a 0.80, caso contrário a estenose demonstra-se funcionalmente significativa(10,11). Diversos estudos, em diferentes fases, validaram o FFR bem como o seu *cutoff* de positividade (Anexo I e Anexo II) sendo os mais relevantes o DEFER (*Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis*) e o FAME (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention*)(10,11). A utilização do FFR para diferir a necessidade de intervenção coronária percutânea demonstrou-se vantajosa quando comparada à angiografia coronária, nomeadamente nos *endpoints* compostos de morte e EAM (10,11). Neste contexto, em 2013, a recomendação da avaliação de lesões coronárias intermédias com FFR para guiar a ICP de doentes com doença crónica foi adicionada às *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, com classe I e nível de evidência A, indicação que se encontra reforçada nos mais recentes documentos publicados(40,41). A avaliação funcional demonstrou não só ser vantajosa nos resultados a longo prazo, como também viável do ponto de vista económico evitando tratamentos desnecessários, novos procedimentos e reinternamentos(42). Apesar da evidência que apoia o FFR, a sua utilização efetiva permanece baixa e variável entre diferentes locais(13). Desde o seu aparecimento, a principal barreira da utilização do FFR como uma ferramenta de primeira linha no laboratório de hemodinâmica prende-se com a necessidade de administração de fármacos em perfusão ou bólus, nomeadamente a adenosina, para atingir o ponto de hiperémia máxima(43). Após a sua administração pode demorar até 120 segundos para atingir o pico da sua ação(43). O facto de ser um fármaco dispendioso, ter limitações de utilização em diversos países, ter um tempo de semivida curto (o que obriga a um especial manuseamento), ser facilmente neutralizado por aminofilinas ou cafeína e ser consideravelmente desconfortável para o doente levou à procura de novas alternativas que, por diferentes algoritmos, permitam atingir os mesmos objetivos(14). Estes fatores, associados a algumas contra-indicações da administração de adenosina, ao aumento do tempo de procedimento e ao considerável custo do fio de pressão contribuem para a baixa aceitação da técnica(15).

b) FFRc – FFR de Contraste

Em alternativa à administração de um agente hiperémico farmacológico, é possível provocar hiperémia do vaso a avaliar com a administração intracoronária do contraste utilizado na coronariografia(44). As suas características hiperémicas são amplamente conhecidas e, sendo a sua utilização indispensável à realização da coronariografia diagnóstica não acrescenta risco nem custos ao procedimento(45).

O contacto instantâneo do contraste com as células miocárdicas provoca, nestas, uma isquemia transitória com consequente estímulo metabólico que induz o aumento momentâneo

do fluxo coronário(46,47). Tal desenvolvimento pode ocorrer num espaço temporal de até 13 segundos(46,47). A avaliação tem, deste modo, um período de aquisição consideravelmente mais curto que o FFR e poderá ser realizada com a utilização de qualquer fio de pressão, independentemente do fornecedor, pelo facto de não ser um algoritmo patenteado.

Neste caso, para o índice denominado por FFR de contraste (FFRc) o valor *cutoff* para intervenção do vaso avaliado, tanto no estudo RINASCI (*Rapid injection of contrast medium vs. nitroprusside or adenosine in intermediate coronary stenoses*) como no CONTRAST (*Can contrast injection better approximate FFR compared to pure resting physiology*) foi igual ou inferior a 0.83(19,20). Os estudos realizados com este índice referem uma correlação com o *gold standard* FFR superior a todos os restantes algoritmos(48). Apesar de demonstrar uma elevada sensibilidade, não existem ensaios randomizados de grande dimensão que validem o FFRc na utilização isolada na tomada de decisão(48).

c) iFR – *instantaneous wave-Free Ratio*

Os índices de repouso surgiram como método alternativo de avaliação funcional, utilizando fio guia de pressão, que prescinde da utilização de fármacos adicionais para atingir hiperemia máxima(49–51). Salientam-se o *instantaneous waveFree Ratio* (iFR; Philips Volcano Corporation, San Diego, California, USA), *resting Full-cycle Ratio* (rFR, Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA) e *Diastolic hyperemia Free Ratio* (DFR; Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA)(49–51).

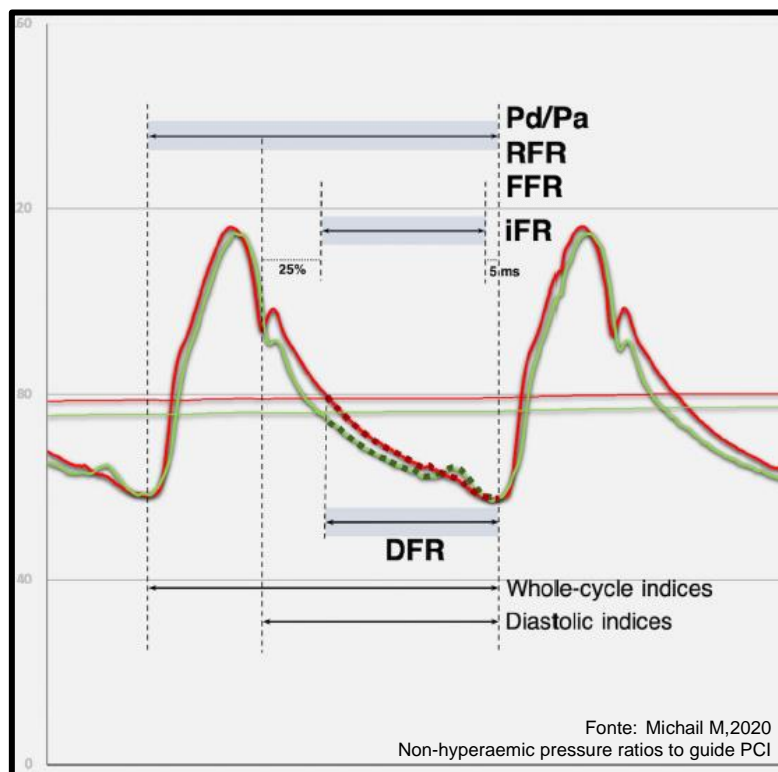


Figura 2 - Representação esquemática dos períodos do ciclo cardíaco e respetivos índices.

Estes algoritmos baseiam-se, maioritariamente, na análise da diástole ou do período livre da curva de pressão (Figura 2), no qual as resistências microvasculares são significativamente mais baixas, comparativamente como o restante ciclo cardíaco, e a hemodinâmica coronária é a mais adequada para a avaliação funcional da estenose(16).

O iFR foi desenvolvido em 2012 e é, atualmente, o mais utilizado e validado índice de repouso(6). Representa o rácio Pd/Pa medido durante um período específico do ciclo cardíaco: incide entre os 25% do tempo após a incisura dicrota da curva de pressão e 5 milissegundos antes do fim da diástole (Figura 2)(6). Está demonstrado que nos períodos de diástole, as resistências microvasculares são estáveis e negligenciáveis(6,37,38). Como previamente apresentado na Equação 2, eliminando as resistências, existe uma relação direta entre o fluxo e a pressão(6,37,38).

O iFR foi inicialmente aplicado para diferir a ICP de estenoses coronárias intermédias considerando uma abordagem híbrida(6). Nesta estratégia, intervinha-se em lesões com iFR inferior a 0.86 e diferia-se ICP para valores superiores a 0.93, assumindo uma zona cinzenta entre 0.86 e 0.93, na qual era necessário avaliar a lesão funcionalmente com FFR(6). Posteriormente, os estudos DEFINE-FLAIR (*Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation*) e iFR-SWEDEHEART (*Instantaneous wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndromes*), detalhados no Anexo III, definiram o *cutoff* para superior a 0.89 como valor limite para o não tratamento das lesões intermédias(15,52).

d) Pd/Pa de Repouso

A relação entre a pressão média arterial avaliada na aorta e a pressão após a estenose coronária adquirida pelo fio guia de pressão designa-se por Pd/Pa(21). A diferença para com o FFR assenta no facto de não ser necessária hiperemia máxima durante a avaliação(21).

Estudos como o RESOLVE (*Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve*) relatam uma forte correlação entre o Pd/Pa e os índices de repouso, nomeadamente o iFR(21). No caso concreto do Pd/Pa, o valor sugerido de *cutoff* para tratamento da estenose avaliada deverá ser inferior ou igual a 0.93(53).

O Pd/Pa de repouso demonstra correlação com os restante índices, tem um tempo de aquisição praticamente instantâneo sem necessidade de administração de fármacos hiperémicos e a sua utilização é universal, ou seja, é possível a sua realização em todos os sistema de algoritmos de avaliação funcional(49,54). Deste modo, a sua aplicabilidade salvaguarda todos os efeitos provocados pelo fármaco hiperémico e o tempo acrescido de procedimento(55).

Salienta-se o facto de não ter validação clínica por ensaios randomizados para utilização isolada na tomada de decisão quanto à estratégia de intervenção da DAC intermédia.

Tabela 1 - Resumo com os índices e respetivo tipo de avaliação, validação e *cutoff*.

	FFR	FFRc	iFR	Pd/Pa
Tipo de avaliação	Hiperémica farmacológica (Adenosina)	Hiperémica não farmacológica (Contraste)	Não hiperémica (Repouso)	Não hiperémica (Repouso)
Validação clínica	✓ (<i>Gold standard</i>)	X	✓	X
<i>Cutoff</i> para intervir	≤ 0.80	≤ 0.83	≤ 0.89	≤ 0.93

A Tabela 1 resume a informação dos índices de avaliação funcional referidos anteriormente, tendo como foco o tipo de avaliação (hiperémica ou não hiperémica), a validação clínica e os valores *cutoff* para decisão de realizar ICP. Salienta-se o facto de, com o mesmo fio guia de pressão, neste caso o fio de pressão de iFR *Omnewire* (Philips Volcano Corporation, San Diego, California, USA), ser possível realizar os quatro diferentes tipos de avaliação funcional sem a necessidade de acréscimo de novo material.

2.2 Problemática

O FFR é considerado o algoritmo *gold standard* na avaliação funcional de lesões coronárias intermédias, existindo evidência que apresenta uma sensibilidade de até 95% na deteção de lesões isquémicas(8,19). A adesão à técnica nos diferentes laboratórios de hemodinâmica é inconsistente, sendo a sua principal limitação a necessidade de atingir um estado de hiperémia máxima com recurso a fármacos(14,15,56). A administração de adenosina, agente hiperémico, associa-se a elevados níveis de desconforto por parte do doente, hiper-reatividade brônquica, bloqueios de condução auriculoventriculares, não descurando o custo do fármaco e o aumento considerável do tempo de procedimento(14,15,56).

Apesar da exaustiva investigação e desenvolvimento de novos algoritmos de avaliação funcional, apenas o iFR está clinicamente validado para utilização como índice único na tomada de decisão para ICP, demonstrando não inferioridade relativamente ao FFR no que concerne aos *major adverse cardiovascular events* (MACE) a um ano(15,52).

A validação do FFR é suportada por registos prospetivos com *follow-up* até 15 anos, o que atesta a segurança clínica da sua utilização na tomada de decisão(57). Apesar de existirem diversos ensaios que sustentam a utilização do iFR como algoritmo decisor, o seguimento é limitado em termos temporais, apenas de 1 a 2 anos(58–60). A robustez de estudos com seguimentos tão curtos, não poderá ser comparada aos 15 anos de *follow-up* do FFR. Salienta-se também, o facto da doença coronária estável apresentar eventos a longo prazo e não apenas no intervalo de 1 a 2 anos, período no qual as taxas de MACE se revelam relativamente baixas(58–60).

Estudos como o VERIFY 2 relatam que uma em cada 5 estenoses avaliadas pelo iFR têm um diagnóstico discordante do FFR, revelando maiores taxas de divergência nas lesões coronárias ostiais(17). Deste modo, 20% dos doentes poderá ter um seguimento inadequado face à sua real necessidade(17). Cook *et al.*, ao avaliar 579 lesões coronárias, refere uma percentagem de discordância na casa dos 15%, entre lesões avaliadas por iFR e FFR, sendo os doentes diabéticos o grupo mais prevalente dos casos discordantes(18). Outros autores relatam que fatores como o aumento da idade, género feminino, diabetes *Mellitus*, estenoses mais severas ou baixa frequência cardíaca são preditores de maiores taxas de discordância entre o iFR e o FFR podendo esta variar entre os 12% e os 26%(17,61–65).

A substituição imponderada do FFR, como algoritmo decisor, pelo iFR poderá levar a uma série de incoerências na avaliação da DAC intermédia com consequências a longo prazo para os doentes. Existe uma série considerável de doentes avaliados por iFR cujo diagnóstico é discordante do FFR nos quais, apesar dos estudos demonstrarem inexistência de eventos adversos a 1 ano, desconhecem os eventos que poderão ocorrer no seguimento a longo prazo(63,64). Nos dois principais estudos de validação do iFR, DEFINE-FLAIR e iFR SWEDEHEART, o primeiro passo da metodologia centrou-se na avaliação angiográfica de todas as lesões coronárias, tendo-se realizado ICP, sem avaliação fisiológica prévia, a todas as estenoses com grau de obstrução superior a 70%(15,52). No DEFINE-FLAIR, esta *cohort* correspondeu a 42% das lesões inicialmente avaliadas e no iFR SWEDEHEART a 49%, sendo a avaliação funcional e respetiva análise estatística realizada apenas nos doentes com estenoses ligeiras a moderadas de risco intermédio-baixo inferiores a 70%(15,52). Os critérios de exclusão dos estudos também abrangem doentes com doença de tronco comum superior a 50%, doença difusa ou severamente calcificada e reestenose de *stent*(15,52). Esta seleção de doentes, ao ignorar as lesões com estenoses mais complexas elimina eventuais falsos negativos do iFR em relação ao FFR. Ao intervir previamente nestas lesões, exclui da análise todos os eventuais MACE's decorrentes do não tratamento de lesões intermédias mais complexas por decisão baseada no iFR. Estudos como o FAME demonstraram que a grande vantagem da avaliação fisiológica coronária na redução dos MACE encontra-se nos doentes com lesões superiores a 70% e não nas inferiores a este grau de obstrução(11,66). Neste

contexto, foi adicionada às mais recentes *guidelines* sobre a doença coronária estável uma adenda(67). Nesta, é reforçado o papel do FFR como índice *gold standard* para guiar a ICP, requerendo ponderação na utilização dos índices de repouso, pelo facto da sua validação não ser ainda robusta(67).

O desconhecimento da existência de eventos adversos a longo prazo nos doentes diferidos para ICP através do iFR associado à pouca robustez dos estudos que o validaram, revela a necessidade de mitigar o número de doentes com resultado do iFR discordante do FFR.

2.3 Objetivo

A presente tese de mestrado tem como primeiro objetivo calcular a acuidade diagnóstica dos vários índices de avaliação funcional não farmacológicos comparativamente ao índice *gold standard* FFR.

O objetivo principal centra-se em conceber um algoritmo ou processo que permita detetar o conjunto de doentes cujo resultado do iFR é divergente do FFR, podendo estes ser falsos negativos ou positivos. Deverá ter como base o iFR e a aplicação de um ou mais índices inócuos, que não apresentem contraindicação para o doente, aumento de complicações, risco, tempo e custo de procedimento.

A identificação dos falsos positivos e negativos do iFR, em comparação com o FFR, deverá aumentar a fiabilidade da avaliação funcional através da utilização de um algoritmo ou processo de combinação de índices em alternativa à utilização isolada do iFR.

Capítulo 3 – Material e métodos

O Capítulo 3 expõe a metodologia aplicada na presente tese. Apresenta a metodologia clínica utilizada para aquisição da base de dados, com identificação dos critérios de inclusão/exclusão, dos materiais e dos procedimentos. É também desenvolvida a metodologia estatística aplicada na análise da base de dados, com referência às principais técnicas estatísticas utilizadas.

3.1 Método clínico

Estudo transversal, observacional e analítico realizado na Unidade de Cardiologia de Intervenção do Hospital Garcia de Orta (HGO) que incluiu prospectivamente doentes consecutivos referenciados para coronariografia que foram submetidos a avaliação funcional.

Após homologação da proposta de trabalho final de Mestrado em Engenharia Biomédica por parte da respetiva comissão coordenadora do mestrado e do Presidente do Conselho Técnico Científico, o estudo foi autorizado pelo Presidente do Conselho de Administração do HGO, Diretor do Serviço de Cardiologia do HGO e pela Comissão de Ética do HGO. Foi também assumido por todas as partes a existência de meios técnicos, humanos e logísticos, necessários à boa condução do estudo. O protocolo clínico do Anexo IV e o consentimento informado, presente no Anexo V, foram aprovados pela comissão de ética do HGO.

O período de recrutamento teve a duração de 6 meses, tendo ocorrido entre o dia 15 de dezembro de 2021 e 20 de junho de 2022, não tendo sido realizado qualquer tipo de seguimento clínico ou *follow-up*.

Foram excluídos do estudo os doentes com contraindicação para a realização de FFR, nomeadamente para administração endovenosa ou intracoronária de adenosina. Devido à necessidade de administração mínima de contraste na coronariografia dos insuficientes renais graves, foram excluídos os doentes que, na opinião da equipa, apresentassem risco não negligenciável de complicações renais. Foram também excluídas as avaliações funcionais a lesões de vasos de *bypass* e a lesões *culprit* de síndromes coronárias agudas. Com a prévia autorização do doente, foi recolhida toda a informação demográfica e clínica, bem como os dados obtidos no cateterismo diagnóstico e diferentes índices de avaliação funcional.

O estudo seguiu o protocolo apresentado no Anexo IV, no qual, após o cateterismo diagnóstico e na presença de lesões intermédias, foram verificados os critérios de exclusão. Para a inclusão do doente, foi explicado todo o procedimento e fornecido o consentimento informado.

Após consentimento do doente foi imediatamente preparada a perfusão de adenosina, devido ao considerável tempo necessário para a mesma, para posterior administração aquando da avaliação por FFR de acordo com o protocolo do Anexo VI.

Com recurso a um fio de pressão de iFR *Omniwire* (Philips Volcano Corporation, San Diego, California, USA) foi avaliado o Pd/Pa de repouso e o iFR, ambos índices não hiperémicos sem necessidade de administração de fármacos, e posteriormente o FFR de contraste, utilizando-se o contraste injetado para aquisição da angiografia de co-registo (integração da avaliação fisiológica na coronariografia). Por último, foi avaliado o FFR com a administração da perfusão de adenosina previamente preparada.

É possível observar no Anexo VII, o poster relativo ao protocolo utilizado como meio facilitador da prática clínica diária. Os quatro índices de avaliação funcional descritos foram avaliados em todas as lesões, respeitando os protocolos do serviço referentes à avaliação funcional (Anexo VI).

3.2 Método estatístico

A análise estatística foi realizada utilizando as ferramentas estatísticas R (*R Foundation for Statistical Computing*) versão 3.2.1 e IBM-SPSS® (*International Business Machine Statistics Package for the Social Sciences*) versão 25 para Windows. Foram aplicados diferentes testes de hipóteses sendo considerado o nível de significância 5% para resultados estatisticamente significativos. Como ferramentas para elaboração e análise de gráficos foram também utilizados o *software* de geometria dinâmica Geogebra versão 6.0.676 e Excel (*Microsoft Office 365*).

Relativamente à análise da amostra, as variáveis categóricas foram descritas pelas suas frequências absolutas (n) e respetivas percentagens (%) e as variáveis contínuas através de medidas descritivas de localização/dispersão(68,69).

Pelo facto da base de dados, considerando indivíduos ou lesões, ter uma amostra inferior a 50, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para testagem da normalidade(68,69).

Os índices Pd/Pa, iFR, FFRc e FFR evidenciaram distribuição normal e foram relacionados entre si através do coeficiente de correlação de Pearson.

Tendo em consideração a evidência, foram aplicados como valores *cutoff* para positividade: Pd/Pa ≤ 0.93 , iFR ≤ 0.89 , FFRc ≤ 0.83 e FFR ≤ 0.80 . Tendo em consideração os *cutoff*'s definidos, foi elaborada a análise por tabelas cruzadas ou de contingência dos índices iFR, FFRc e FFR com os seguintes fatores de risco/características da lesão: diâmetro do vaso $\geq 3\text{mm}$, cálculo grave, doença difusa, doença ostial, género, diabetes *Mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, antecedentes

de ICP, teste prévio de isquemia miocárdica positivo, angina de peito e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Foram também analisadas as tabelas cruzadas dos casos discordantes do iFR/FFR, incluindo falsos negativos/verdadeiros negativos e falsos negativos/verdadeiros positivos, com os fatores anteriormente referidos.

Foram aplicados testes de hipótese não paramétricos entre as diferentes variáveis nominais com recurso às tabelas de contingência, nomeadamente o teste do Qui-quadrado para 2 amostras independentes(70,71). No mesmo seguimento, foram calculados os valores de *odds ratio* (OR) e risco relativo (RR), associando-se o valor p previamente analisado.

O RR representa a razão entre o risco de um evento ocorrer no grupo com um determinado fator e o risco dessa mesma ocorrência no grupo sem o fator. Deste modo, revela a probabilidade de um doente que tenha determinado fator de risco desenvolver a doença ou evento comparativamente a quem não o tem(72,73).

Por outro lado, o OR é uma medida de associação entre uma exposição e um resultado, revelando se um determinado fator de risco se associa positivamente ou negativamente ao desenvolvimento de uma determinada doença ou evento(72,73).

De modo a avaliar a sensibilidade e especificidade dos índices iFR e FFRc tendo como *gold standard* o FFR, foram elaborados dois gráficos de dispersão e respetivas tabelas de contingência. Para análise do desempenho dos índices foi elaborada a curva ROC (*receiver operating characteristic*)(74,75). Nesta análise, quanto mais a curva ROC se aproximar do canto superior esquerdo do gráfico, maior a qualidade do teste para realizar o correto diagnóstico dos grupos com e sem doença(74,75). Outro parâmetro a ter em consideração é a área abaixo da curva ou *area under the curve* (AUC). A AUC representa a integração de todos os pontos do trajeto da curva e estima a acuidade do teste pois computa simultaneamente a sensibilidade e a especificidade(76).

O coeficiente de correlação de Pearson permitiu calcular a associação linear entre duas variáveis contínuas, mais concretamente entre o FFRc e FFR. Através da aplicação da regressão linear simples, assumindo previamente que as variáveis FFRc e FFR estão linearmente associadas foi possível obter uma equação preditora do FFR através do FFRc(68,69).

Equação 3 - Regressão linear simples aplicando o FFRc e FFR.

$$FFR = \beta_0 + \beta_1 FFRc + \varepsilon_1$$

Como observando na Equação 3, considerou-se o FFRc a variável independente e o FFR a variável dependente onde β_0 é a ordenada na origem, β_1 o declive da reta e ε_1 o erro(68,69).

A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada através do R^2 , sendo deste modo possível quantificar a percentagem da variação do FFR que pode ser explicada pela variação linear do FFRc. Quanto maior o R^2 , também denominado por taxa de explicação, maior a qualidade do ajuste do modelo linear(68,69). Foi, igualmente, realizada uma análise de resíduos de modo a inferir os resultados da amostra para a população(68,69).

Capítulo 4 – Caso de estudo

No presente capítulo é caracterizada a amostra, dividindo-se a mesma em indivíduos e lesões. De seguida, são apresentados os resultados, obtidos através da aplicação da metodologia estatística exposta no Capítulo 3. É exposta a análise individual dos índices Pd/Pa, iFR, FFRc e FFR com respetivos graus de correlação, casos discordantes entre o iFR e FFR. São também realizados testes de independência com diversos fatores na tentativa de encontrar associações entre estes e a positividade dos índices ou entre os casos discordantes. Por último, é aplicado um modelo de regressão linear com o objetivo prever o valor de FFR através do FFR de contraste.

4.1 Caracterização da amostra

4.1.1 Caracterização dos indivíduos

A amostra foi constituída por um total de 30 indivíduos com doença coronária e critérios para avaliação fisiológica através dos algoritmos de Pd/Pa, iFR, FFR de contraste e FFR (Tabela 2). A média de idades foi de 65.1 ± 11 anos com predomínio do género masculino (76.7%).

Quando considerados os tradicionais fatores de risco, 40% dos doentes apresentaram diabetes *Mellitus*, 73.3% dislipidemia, 63.3% HTA e 43.3% tabagismo ativo ou prévio. Salienta-se ainda que 53.3% dos doentes tinha história de enfarte agudo do miocárdio, apresentando a mesma percentagem, antecedentes de intervenção coronária percutânea prévia.

Quando considerada a indicação para realização de coronariografia, 63.3% dos doentes foram referenciados por angina estável de classe I, II ou III da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) ou para avaliação angiográfica pré-intervenção valvular. Dos restantes, 20% foram referenciados por síndrome coronário agudo (SCA), tendo neste caso, sido avaliadas funcionalmente apenas as lesões não culpáveis em primeiro ou segundo tempo, e 16.7% referenciados para avaliação funcional ou eventual angioplastia de lesões não culpáveis após SCA. Adicionalmente, e considerando apenas os doentes estáveis ou com síndromes coronários crónicos, 54.2% apresentavam queixas de dor torácica. Acrescenta-se que a maioria dos cateterismos foram realizados via artéria radial direita (93.3%). Cerca de 66.7% dos doentes apresentaram uma FEVE mantida, ou seja, superior a 50%.

Salienta-se que foi realizada intervenção de pelo menos um vaso em 56.7% dos doentes, independentemente da avaliação funcional. Todas as intervenções culminaram em sucesso da revascularização, sem qualquer tipo de complicações imediatas ou durante o internamento.

Tabela 2 - Caracterização dos indivíduos.

n = 30		Freq.	%
Idade	65.1 ± 11 anos		
Género	Masculino	23	76.7
	Feminino	7	23.3
Diabetes Mellitus	Sem FR	18	60.0
	DM	12	40.0
Dislipidemia	Sem FR	8	26.7
	Dislipidemia	22	73.3
HTA	Sem FR	11	36.7
	HTA	19	63.3
Tabagismo	Sem FR	17	56.7
	Tabagismo	13	43.3
Antecedentes EAM	Sem antecedentes	14	46.7
	EAM prévio	16	53.3
Antecedentes ICP	Sem antecedentes	14	46.7
	ICP prévia	16	53.3
Apresentação Clínica	CCS 1	13	43.3
	CCS 2	5	16.7
	CCS 3	1	3.3
	Pós SCA	5	16.7
	SCA	6	20.0
Teste de isquemia	Não	11	36.7
	Isquémia positiva	13	43.3
	SCA	6	20.0
Sintomatologia	Assintomático	9	30.0
	Dor torácica	21	70.0
FEVE	FEVE >50%	20	66.7
	FEVE 41-50%	6	20.0
	FEVE 31-40%	4	13.3
Via de acesso	Radial	28	93.3
	Femoral	1	3.3
	Outro	1	3.3
Procedimento	Coronariografia	13	43.3
	Angioplastia	17	56.7

4.1.2 Caracterização das lesões

Foram avaliadas funcionalmente um total de 39 lesões, variando entre 1 e 3 lesões por doente. Mais concretamente, foi apenas avaliada 1 lesão em 23 doentes, 2 lesões em 5 doentes e 3 lesões em 2 doentes.

Como é possível verificar mais detalhadamente na Figura 3, a maioria das lesões avaliadas localizavam-se na artéria descendente anterior, representando 64.1% do total. Das restantes, 20.5% das avaliações foram realizadas na artéria coronária direita e 15.4% na artéria circunflexa. Mais de metade das lesões, em concreto 56.4%, apresentaram um grau de estenose de 51-70%. Das remanescentes, 25.6% detinham um grau de obstrução de 50%,

15.4% um grau de 70% e apenas 2.6% entre 31-49%. É também possível observar na Figura 3 a distribuição dos segmentos das artérias avaliadas e respetivo grau de estenose.

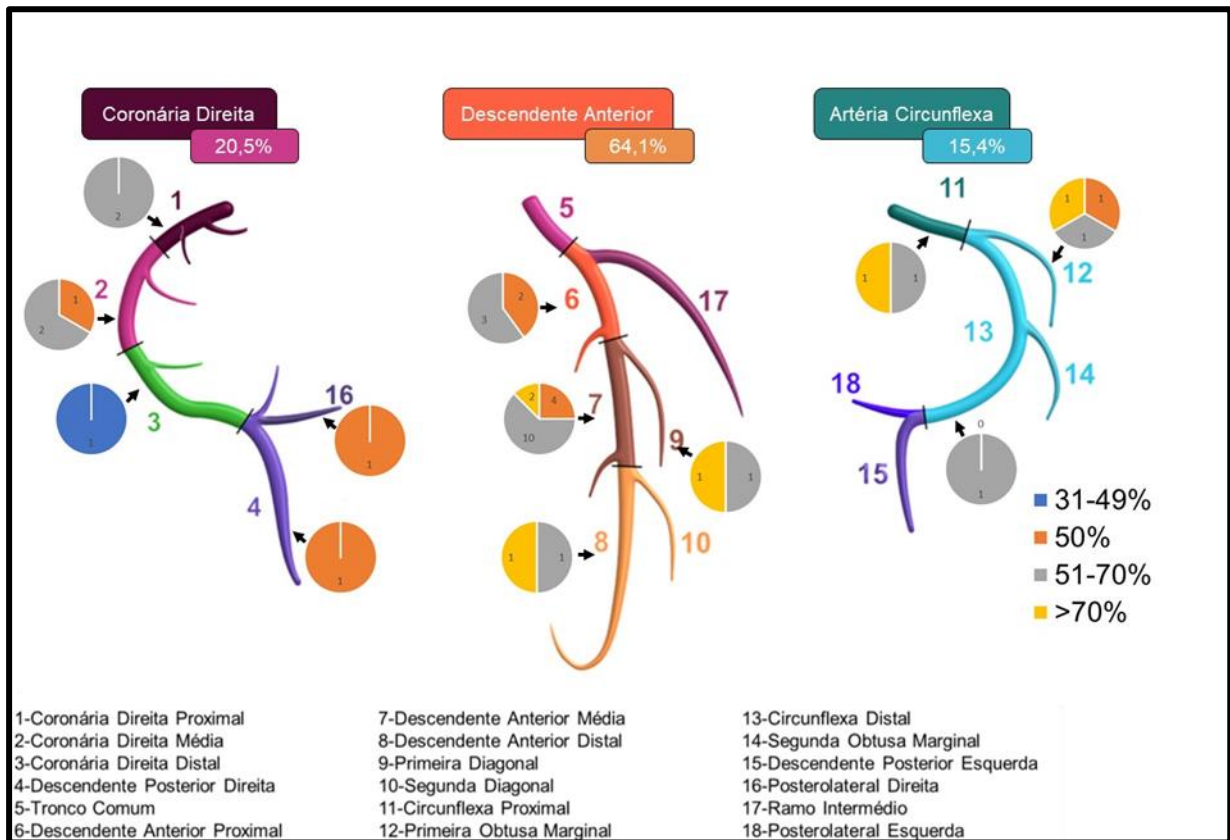


Figura 3 - Distribuição das avaliações fisiológicas pela anatomia coronária com respetivo grau de obstrução.

Como é possível verificar na Tabela 3, o diâmetro de referência dos vasos avaliados foi igual ou superior a 3mm em 79.5% dos casos, sendo os restantes de diâmetro inferior. Considerando aspetos como o grau de calcificação, 15.4% das lesões avaliadas apresentaram calcificação moderada ou grave. Em termos de comprimento da lesão, 82.1% dos casos apresentam doença tubular ou difusa (com mais de 10mm de comprimento). Por fim, 15.4% das lesões envolveram a origem da artéria avaliada, ou seja, eram lesões ostiais. As características de todas as lesões avaliadas encontram-se detalhadas no Anexo VIII.

Tabela 3 - Caracterização das lesões.

		Freq.	%
Diâmetro de referência	<3mm	8	20.5
	>=3mm	31	79.5
Calcificação	Sem/Ligeira	33	84.6
	Moderada/ grave	6	15.4
Comprimento	Discreta	7	17.9
	Tubular/Difusa	32	82.1
Origem	Não	33	84.6
	Ostial	6	15.4

4.2 Resultados e discussão

4.2.1 Comparação dos índices de avaliação funcional

Foram realizados 4 diferentes tipos de avaliação funcional (Pd/Pa, iFR, FFR de contraste e FFR), em cada uma das 39 lesões obtendo-se, no final, um total de 156 avaliações. A amplitude dos *outputs* do Pd/Pa e iFR foi semelhante, registrando-se valores mínimos de 0.84 e máximos de 1. Na avaliação por FFR de contraste os valores registrados tiveram uma abrangência compreendida entre 0.72 e 0.96 e no FFR entre 0.62 e 0.94.

Na presente amostra, assumindo que os valores de FFR e iFR possuem diferentes escalas de valores, foi perceptível a discrepância de proporcionalidade entre um e outro, tal como ocorre em diversos estudos que comparam os índices não hiperêmicos ao FFR(62,77).

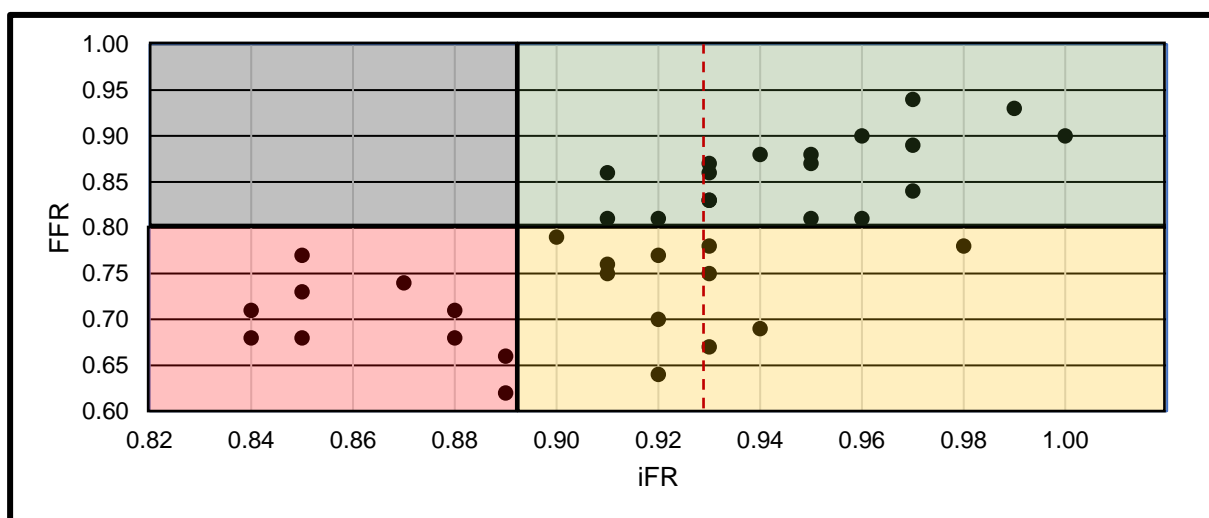


Figura 4 - Relação dos valores de iFR com FFR e respectiva concordância.

Como se pode observar no gráfico da Figura 4, uma lesão com iFR de 0.89 ou 0.90 (valores na transição entre testes positivos e negativos), apresentam um FFR correspondente a variar entre 0.62 e 0.79. Outro exemplo concreto desta disparidade é a correspondência de 7 diferentes valores de FFR, entre 0.67 e 0.87, para um único valor de iFR de 0.93. Tendo em consideração que quanto mais alto é o valor de FFR menor é o significado funcional da lesão ao qual se associa menor taxa de MACE a longo prazo, a discrepância dos valores tanto em resultado como em escala deste caso concreto, questiona a segurança da decisão de não realizar ICP tendo como referência apenas o valor do iFR(10,11,78).

Como se pode observar na Figura 5, a distribuição dos diferentes índices não é idêntica sendo que se constata uma maior semelhança entre o FFR e o FFR de contraste. Por sua vez, o FFR de contraste é o índice que apresenta uma distribuição mais uniforme. Foi realizado o ajustamento à distribuição normal, através do teste de Shapiro-Wilk, não existindo evidência para a rejeição da gaussiana (Anexo IX).

Quando estudado o grau de correlação entre índices, observou-se uma relação linear forte entre todos os algoritmos, embora com diferentes graus de intensidade, com valores compreendidos entre 0.65 e 0.94. Salienta-se uma relação linear forte positiva de 0.94 entre os índices não hiperémicos (Pd/Pa e iFR) e entre os índices hiperémicos (FFR e FFR de contraste). As restantes relações, apresentam uma relação linear forte positiva de menor intensidade.

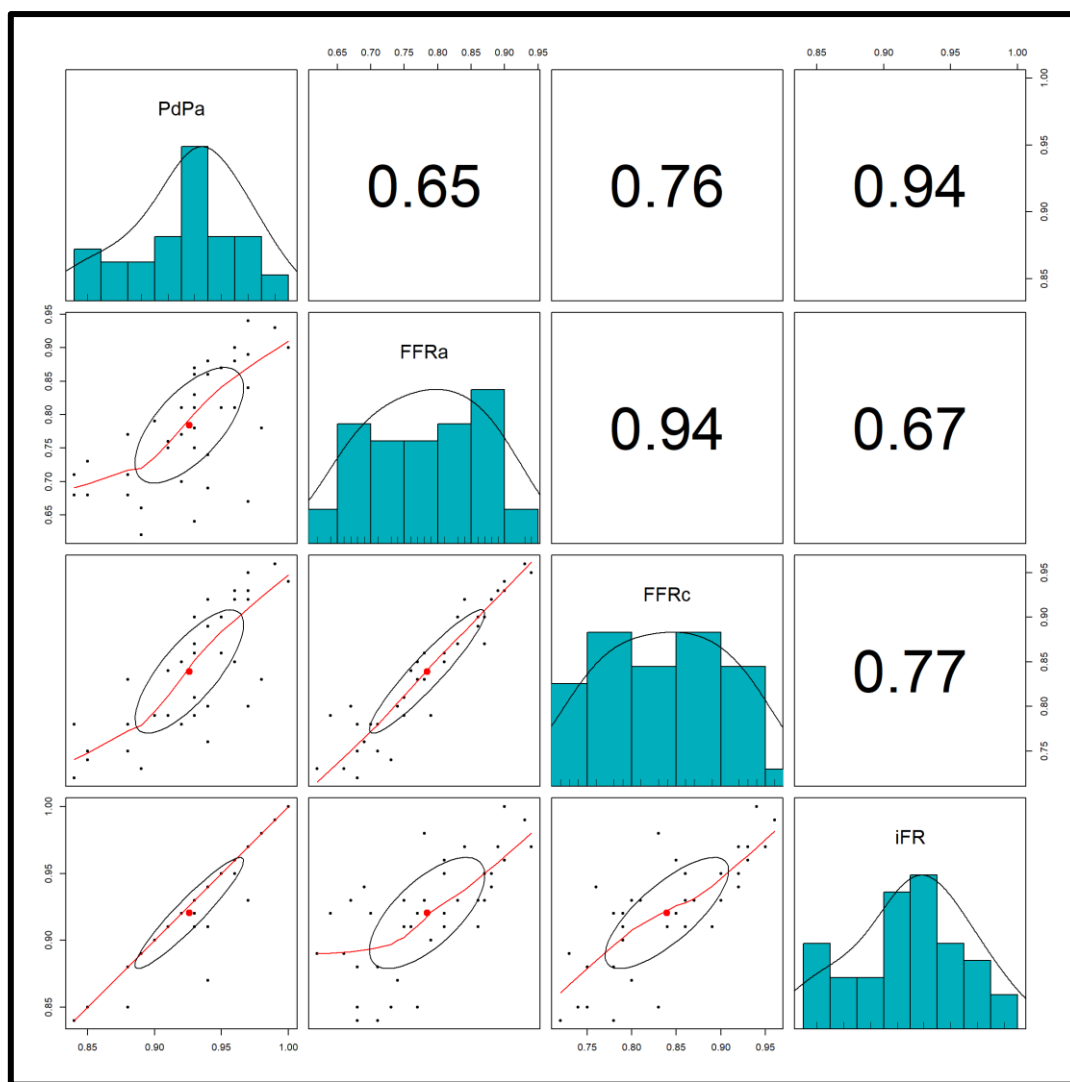


Figura 5 - Distribuição e correlação entre os diferentes índices de avaliação funcional.

A correlação entre o índice iFR e FFR no presente estudo foi de 0.67, inferior ao relatado em estudos como o VERIFY 2 que refere um coeficiente de correlação de 0.72(17). Por outro lado o FFRc quando comparado ao FFR, apresentou como já referido, um coeficiente de correlação de 0.94, idêntico ao 0.93 demonstrado no estudo CONTRAST e 0.94 no RINASCI(19,20).

Tabela 4 - Quantificação dos resultados positivos e negativos dos diferentes índices.

		Freq.	%
Pd/P	-	16	41.0
	+	23	59.0
iFR	-	29	74.4
	+	10	25.6

		Freq	%
FFRc	-	21	53.8
	+	18	46.2
FFR	-	18	46.2
	+	21	53.8

Como demonstrado na Tabela 4, dos testes realizados com os diferentes algoritmos de avaliação funcional, o iFR demonstrou uma menor taxa de positividade (ou seja, com indicação de ICP) com 25.6% das lesões a deterem um valor inferior ou igual a 0.89. Por outro lado, o FFR de contraste e o FFR demonstraram percentagens de positividade superiores com 46.2% e 53.8% respetivamente.

Os valores das avaliações funcionais de todas as lesões podem ser observados no Anexo X com a respetiva correspondência de positividade.

4.2.2 Relação dos fatores de risco com os índices funcionais

a) Associação entre características das lesões/doentes com o FFR

No confronto dos fatores de risco/características das lesões com o resultado do FFR (Tabela 5) a presença de doença difusa revelou o OR de maior valor, com uma probabilidade 3.65 vezes superior de FFR positivo, em comparação com os doentes sem doença difusa, assim como um RR de 1.25 com valor $p=0.13$, não estatisticamente significativo. A existência de sintomatologia de angina apresentou um OR de 2.04 e um RR de 1.25 com valor $p=0.31$. Apesar de não ser estatisticamente significativo, lesões de doentes sintomáticos tiveram maior probabilidade de ter FFR positivo. Apenas o fator FEVE comprometida demonstrou-se dependente do resultado do iFR com um valor $p=0.04$.

No Anexo XI é possível observar a estatística completa do resultado do FFR com os fatores de risco. Salienta-se que, o género masculino, diabetes *Mellitus*, HTA, Tabagismo e PCI prévia na artéria avaliada apresentaram um RR superior a 1, tendo estes doentes um risco ligeiramente superior de doença significativa na avaliação por FFR.

Nos testes de independência, que confrontaram a artéria avaliada com o FFR (Anexo XII) não se verificou qualquer relação de dependência.

Tabela 5 - Estatística FFR vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística	
					Difusa	
					1	0
FFR	1	19	2	21	Risco c/FR	0.91
	0	13	5	18	Risco s/FR	0.72
					RR	1.25
					OR	3.65
					valor p	0.13
					Angina (Dor)	
					1	0
FFR	1	16	5	21	Risco c/FR	0.76
	0	11	7	18	Risco s/FR	0.61
					RR	1.25
					OR	2.04
					valor p	0.31
					FEVE -	
					1	0
FFR	1	5	16	21	Risco c/FR	0.24
	0	10	8	18	Risco s/FR	0.56
					RR	0.43
					OR	0.25
					valor p	0.04

b) Associação entre características das lesões/doentes com o iFR

Nos testes de independência do resultado do iFR com os fatores de risco (Tabela 6), salienta-se uma relação de dependência entre a existência de doença ostial e o resultado do iFR com valor $p=0.01$ e com um OR de 9. Quer isto dizer que, lesões ostiais de uma determinada artéria apresentaram uma probabilidade de obter iFR positivo 9 vezes superior à verificada nas lesões sem doença ostial. Tal facto é também verificado pelo RR de 5.8 para as lesões com presença do fator/característica em questão. Para além da doença ostial, a presença de calcificação moderada ou severa nas artérias avaliadas, dislipidemia e existência de um teste de isquemia positivo para isquemia miocárdica foram os fatores que, quando existentes, se associaram a uma maior probabilidade de iFR positivo. Mais concretamente, para a calcificação moderada ou grave obteve-se um RR de 2.90 e OR de 3.71 com valor $p=0.13$, para a dislipidemia um RR de 1.22 e OR de 2.11 com valor $p=0.39$ e para o teste de isquemia positivo um RR de 1.74 e OR de 2.85 com valor $p=0.16$. Apesar destes achados nenhum dos três fatores/características apresentou dependência estatisticamente significativa com a positividade do iFR.

A relação da avaliação pelo algoritmo de iFR com todos fatores de risco pode ser observada no Anexo XIII.

Tabela 6 - Estatística iFR vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística	
		Cálcio Grave			Risco c/FR	0.30
		1	0		Risco s/FR	0.10
iFR	1	3	7	10	RR	2.90
	0	3	26	29	OR	3.71
		6	33	39	valor p	0.13
		Ostial			Risco c/FR	0.40
		1	0		Risco s/FR	0.07
iFR	1	4	6	10	RR	5.80
	0	2	27	29	OR	9
		6	33	39	valor p	0.01
		Dislp			Risco c/FR	0.80
		1	0		Risco s/FR	0.66
iFR	1	8	2	10	RR	1.22
	0	19	10	29	OR	2.11
		27	12	39	valor p	0.39
		Isquemia +			Risco c/FR	0.60
		1	0		Risco s/FR	0.35
iFR	1	6	4	10	RR	1.74
	0	10	19	29	OR	2.85
		16	23	39	valor p	0.16

Quando avaliada a relação dos diferentes algoritmos com a artéria coronária sobre a qual incidiu a avaliação funcional (Anexo XII), verificou-se que apenas o resultado do iFR demonstra dependência do facto desta avaliação ser realizada à artéria circunflexa com um valor $p=0.01$ (Tabela 7). Nesta situação, aparentemente, o iFR tem maior tendência para ser negativo quando a artéria avaliada não é a circunflexa.

Tabela 7 - Teste de independência da artéria avaliada (circunflexa) com algoritmo iFR.

Artéria Circunflexa	iFR	valor p 0.01			
			1 (Cx)	0 (outra)	
	1		4	6	10
	0		2	27	29
			6	33	39

c) Associação entre características das lesões/doentes com o FFR de contraste

Tabela 8 - Estatística do FFR de contraste vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística	
					Difusa	
					1	0
FFRc	1	16	2	18	Risco c/FR	0.89
	0	16	5	21	Risco s/FR	0.76
		32	7	39	RR	1.17
					OR	2.50
					valor p	0.31
					Ostial	
					1	0
FFRc	1	4	14	18	Risco c/FR	0.22
	0	2	19	21	Risco s/FR	0.10
		6	33	39	RR	2.33
					OR	2.71
					valor p	0.27

Por último, quando estudada a relação do FFR de contraste com os fatores de risco/características das lesões, pode-se verificar (Tabela 8) que os fatores “doença difusa” e “lesão ostial” associam-se a maior probabilidade de teste positivo, com respectivos OR de 2.5 e 2.71, RR de 1.17 e 2.33 e valor p de 0.31 e 0.27. No Anexo XIV, onde está presente toda a estatística do FFR de contraste com os fatores de risco, é possível observar que a calcificação severa e presença de teste de isquemia positivo apresentaram RR superiores a 1, apesar de nenhum fator de risco ter apresentado dependência do resultado do FFRc. Como complemento, nos testes de independência da artéria avaliada com o FFR de contraste (Anexo XII) não se verificou qualquer relação de dependência.

4.2.3 Discordância entre índices

Em termos de concordância entre algoritmos (Tabela 9), o iFR e o FFR de contraste quando comparados com o resultado do FFR, não apresentaram falsos positivos.

Tabela 9 - Taxa de concordância entre iFR/FFR, FFRc/FFR, iFR/FFR de contraste e iFR/FFR/FFRc.

		Freq.	%
iFR / FFR	Concordante	28	71.8
	iFR- FFR+	11	28.2
FFRc / FFR	Concordante	36	92.3
	FFRc- FFR+	3	7.7
iFR / FFRc	Concordante	31	79.5
	iFR- FFRc+	8	20.5
iFR/FFR/FFRc	Concordante	28	71.8
	Discordante	11	28.2

Todas as lesões com indicação para intervenção, segundo avaliação por iFR e FFRc, obtiveram o mesmo resultado do que quando avaliadas por FFR, não existindo deste modo falsos positivos de iFR e FFRc quando comparado com o FFR. Por outro lado, quando considerados os falsos negativos, este facto não se verifica, observando-se diversos casos não concordantes. Considerando o FFR como referência, a avaliação por iFR apresentou 28.2% de falsos negativos. Em contraste, mantendo o FFR como referência, mas comparando o FFRc, a percentagem de falsos negativos é de apenas 7.7%.

O iFR foi o índice que apresentou menor percentagem de testes positivos (25.6%) em oposição ao FFR, que detetou aproximadamente o dobro dos casos positivos (53.8%). A evidência vai de encontro a este achado, demonstrando maiores taxas de intervenção na população avaliada por FFR do que por iFR(15,52). Tal facto leva a que 28.2% das avaliações realizadas com iFR, tenham um resultado díspar do FFR. Estudos que comparam os resultados do iFR com o FFR relatam taxas de discordância ligeiramente inferiores às encontradas, compreendidas entre 12% a 26%(17,61–65). Desta forma, na amostra estudada, aproximadamente 1 em cada 4 lesões é incorretamente diagnosticada pelo iFR, se comparado com o FFR. Acrescenta-se ainda que a discordância entre o resultado do iFR e o FFRc foi de 10.5%.

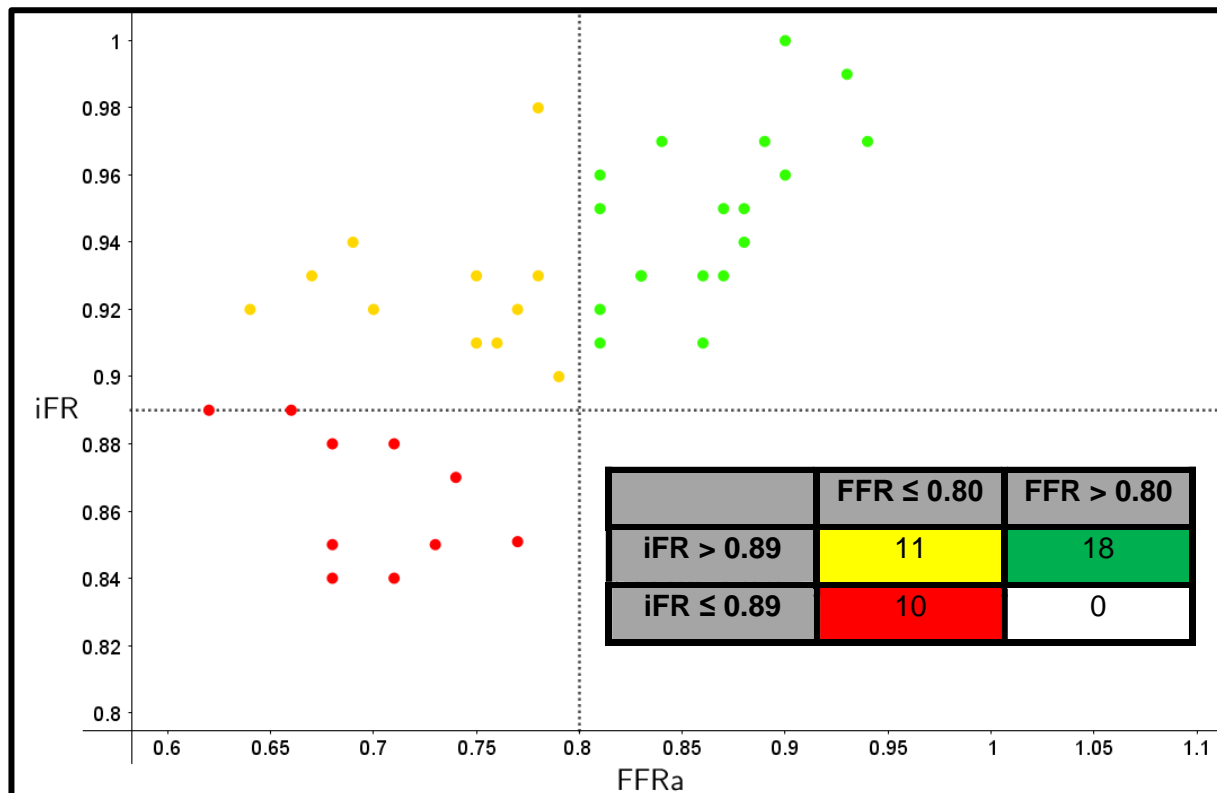


Figura 6 - Correspondência entre o resultado do iFR e FFR e respetiva tabela de contingência.

Como se pode confirmar na Figura 6, a totalidade dos casos discordantes concentrou-se nos falsos negativos, não existindo nenhum iFR falso positivo. A evidência demonstra que determinados fatores como o género masculino, ausência de diabetes *Mellitus* e estenoses menos significativas têm uma relação estatisticamente significativa com os falsos negativos do iFR(62). Na amostra estudada, tendo o FFR como referência, o iFR apresentou uma sensibilidade de 47.6% e uma especificidade de 100%.

Apesar do facto de todos os positivos detetados serem verdadeiros positivos, o iFR não identificou mais de metade dos doentes com FFR positivo. Existiu um elevado número de doentes com FFR positivo que o iFR identificou como negativo sendo que cerca de 38% dos iFR negativos foram falsos negativos. O problema centra-se nos falsos negativos do iFR, sendo pouco prudente que a decisão final de diferir angioplastia se baseie unicamente num índice que a cada 5 lesões com iFR negativo falha o correto diagnóstico de duas. A falta de acuidade diagnóstica é agravada pela falta de evidência do iFR em termos de metodologia e de tempo de *follow-up*, não sendo comparável à robustez dos estudos do FFR.

Tabela 10 - Taxa de positividade, discordância, sensibilidade, especificidade e falsos negativos do iFR e FFR de contraste comparativamente ao FFR.

	Testes Positivos	Discordantes	Sensibilidade	Especificidade	Falsos Negativos (Negativos)
iFR	25.6%	28.2%	47.6%	100%	38%
FFRc	46.2%	7.7%	85.7%	100%	14.3%
FFR	53.8%				

Por contraste com os 25.6% do iFR, o FFRc (Tabela 10) apresenta percentagens de positividade relativamente semelhantes ao FFR, 46.2% e 53.8% respetivamente, tal como demonstrado nos estudos comparativos dos dois índices(19,20).

O número de casos discordantes comparativamente ao FFR foi também bastante inferior (Figura 7), apenas 7.7% comparativamente aos 28.2% do iFR. A sensibilidade, comparando com o FFR, de 85.7% do FFRc foi bastante superior aos 47.6% do iFR, enquanto a especificidade foi de também 100%.

Tendo como premissa o resultado do FFR, não existiram falsos positivos do FFR de contraste e a percentagem de falsos negativos foi de apenas 14.3% comparativamente aos

38% do iFR. A Tabela 10 é elucidativa da diferença de acuidade do iFR e FFR de contraste em comparação com o FFR.

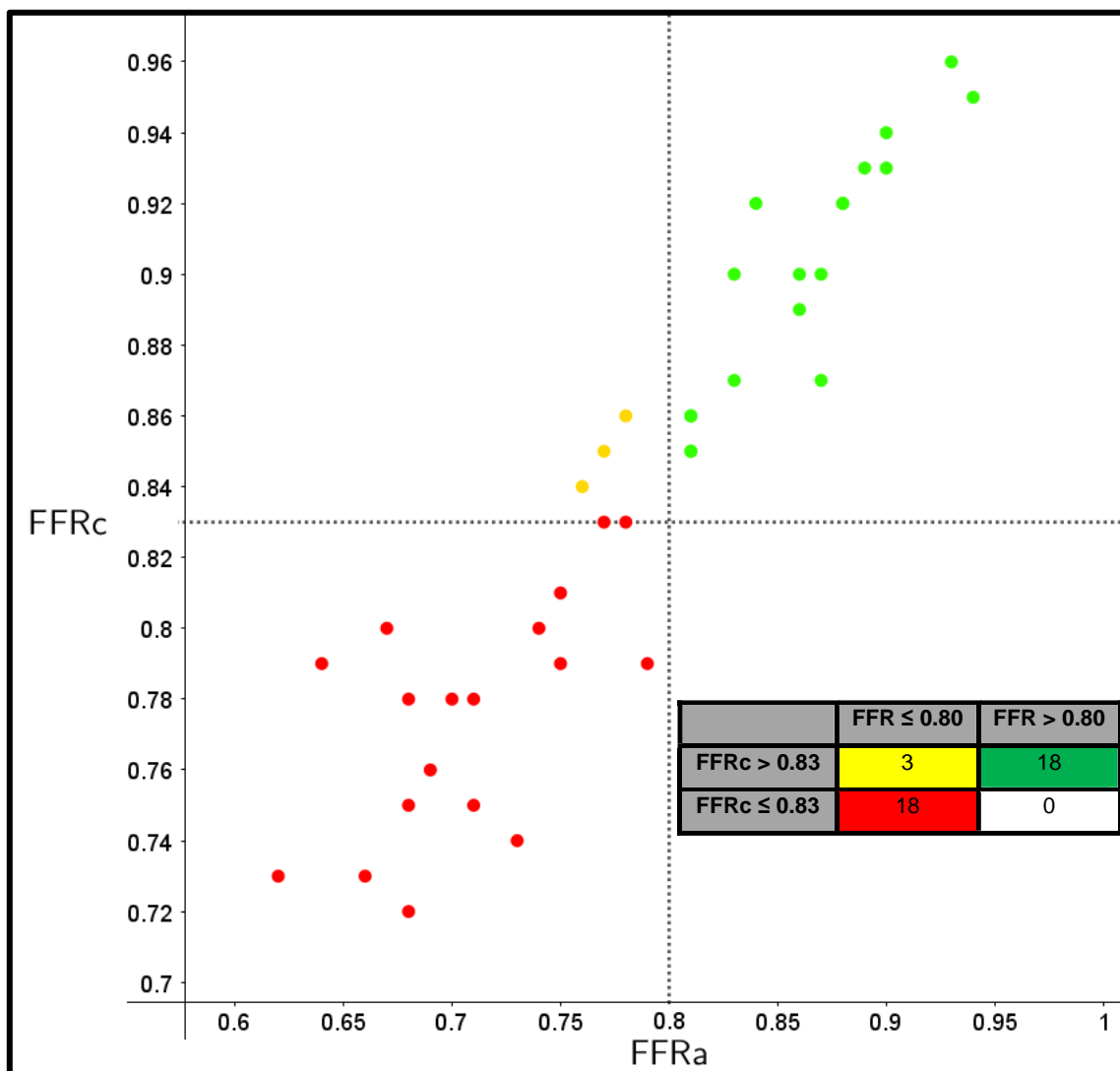


Figura 7 - Correspondência entre o resultado do FFR de contraste e FFR e respectiva tabela de contingência.

Com a aplicação das tabelas de contingência da Figura 6 e Figura 7 foi elaborada a curva ROC observada na Figura 8. Nesta, tendo como referência o exame *gold standard* FFR, a diferença entre os índices iFR e FFR de contraste é facilmente observada, verificando-se que a AUC do FFRc foi consideravelmente superior à do iFR, 0.989 e 0.873 respectivamente. Neste caso, pode-se catalogar a precisão do FFR de contraste como excelente, >0.90, e a do iFR como apenas boa, >0.80(79).

Comparando a curva ROC da Figura 8 a uma análise semelhante realizada no estudo CONTRAST, a AUC do iFR foi idêntica, 0.881, enquanto o do FFR de contraste foi ligeiramente superior, 0.875(19).

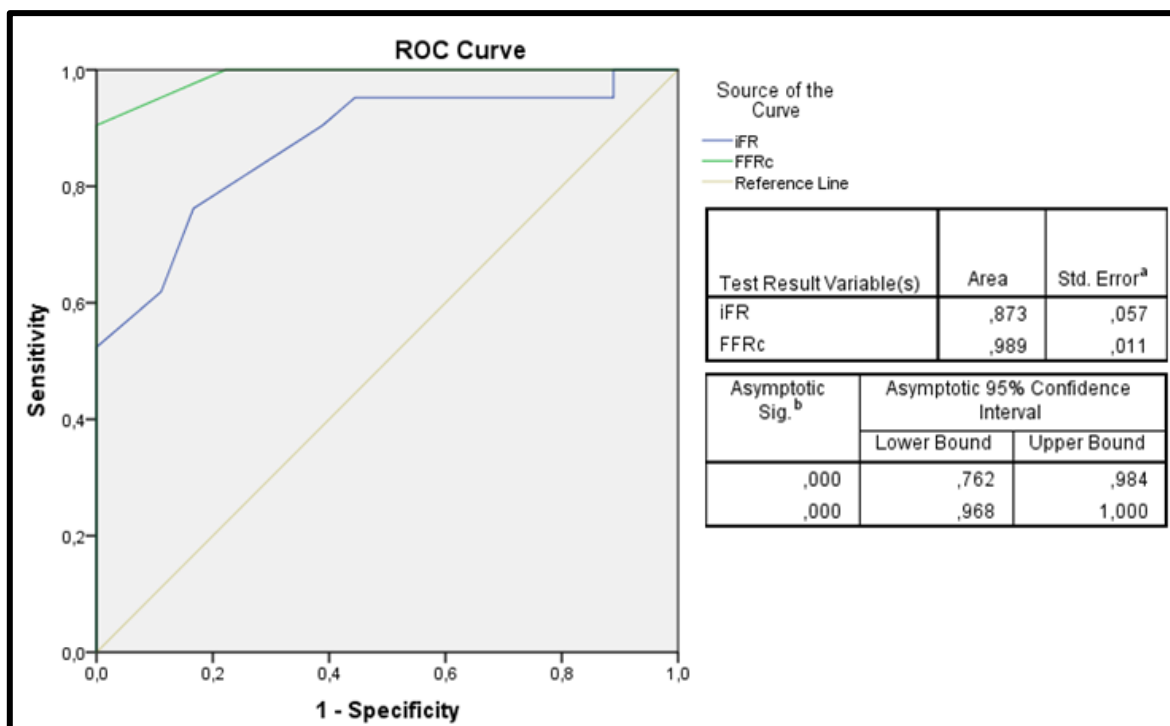


Figura 8 - Curva ROC do iFR e FFR de contraste tendo como referência o FFR positivo ≤ 0.80 .

4.2.4 Testes de independência dos casos discordantes

a) Associação entre características das lesões/doentes com os casos discordantes do iFR com FFR

Na análise dos casos discordantes observa-se, na Tabela 11, que os fatores “doença difusa” e “género masculino” apresentaram valores de RR e OR semelhantes, 1.16 e 2.72 respetivamente com valor $p=0.37$. Estes valores indicam que na DAC intermédia, lesões difusas ou de doentes do género masculino, têm uma probabilidade ligeiramente aumentada de ter uma avaliação de iFR discordante do FFR.

Tais fatores não são relatados nos estudos que avaliam esta mesma discordância, incidindo nos fatores como a diabetes *Mellitus* e o género feminino como preditores de maiores taxas de discordância(17,61–65). Nenhum dos fatores se demonstrou estatisticamente significativo na dependência com os casos discordantes, como pode ser verificado no Anexo XV.

Quando realizado o teste de independência dos casos discordantes com a artéria avaliada também não foi verificada qualquer relação de dependência estatística (Anexo XVI).

Tabela 11 - Estatística dos casos discordantes do iFR/FFR vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística	
		Difusa			Risco c/FR	0.91
		1	0		Risco s/FR	0.79
DISC	1	10	1	11	RR	1.16
	0	22	6	28	OR	2.72
		32	7	39	valor p	0.37
Masculino					Risco c/FR	0.91
		Masculino			Risco s/FR	0.79
		1	0		RR	1.16
DISC	1	10	1	11	OR	2.72
	0	22	6	28	valor p	0.37
		32	7	39		

Tendo em consideração a idade, confirmando-se a normalidade dos grupos discordantes/concordantes e assumindo a igualdade da variância, constatou-se que embora a média de idades do grupo dos discordantes seja superior (66.8 vs 62.3 anos), esta não se demonstrou estatisticamente significativa (Tabela 12).

Tabela 12 – Comparação da idade média dos doentes dos casos concordantes/discordantes do iFR/FFR.

Group Statistics					
iFR / FFR	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Idade Concordante	28	62,29	12,180	2,302	
iFR- FFR+	11	66,82	9,527	2,872	

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Idade	Equal variances assumed	,998	,324	-1,105	37	,276	-4,532	4,101	-12,841	3,776
	Equal variances not assumed			-1,231	23,394	,230	-4,532	3,681	-12,140	3,075

A percepção dos motivos que podem culminar na discordância dos índices iFR e FFR é fundamental para a correta avaliação e ponderação de intervenção na DAC. Deste modo, realizou-se uma análise aprofundada relativa à discordância dos índices entre falsos e verdadeiros negativos e entre falsos negativos e verdadeiros positivos.

b) Associação entre características das lesões/doentes com os falsos negativos e verdadeiros positivos

Tabela 13 - Estatística dos falsos negativos e verdadeiros positivos do iFR vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística	
					Difusa	
					1	0
F- V+	1	10	1	11	Risco c/FR	0.90
	0	8	2	10	Risco s/FR	0.80
					RR	1.36
					OR	2.5
					valor p	0.48
					Ostial	
					1	0
F- V+	1	0	11	11	Risco c/FR	0
	0	4	6	10	Risco s/FR	0.40
					RR	0
					OR	0
					valor p	0.02
					Masculino	
					1	0
F- V+	1	10	1	11	Risco c/FR	0.91
	0	7	3	10	Risco s/FR	0.70
					RR	1.30
					OR	4.29
					valor p	0.22
					Angina (Dor)	
					1	0
F- V+	1	8	3	11	Risco c/FR	0.73
	0	6	4	10	Risco s/FR	0.60
					RR	1.21
					OR	1.79
					valor p	0.54

Na comparação dos fatores de risco e as lesões com falsos negativos e verdadeiros positivos de iFR, em comparação com o FFR, a presença de doença ostial (Tabela 13) foi o único fator com relação de dependência, com um valor $p=0.02$, não existindo qualquer discordância de resultados no grupo com doença ostial.

A doença difusa, género masculino e sintomatologia de angina quando presentes, demonstraram ser fatores que contribuem para uma maior probabilidade de discordância entre o iFR e FFR. O OR e RR foram, respetivamente, na doença difusa de 2.5 e 1.36 com

valor $p=0.48$, no género masculino 4.29 e 1.30 com valor $p=0.22$ e, na angina de 1.79 e 1.21 com valor $p=0.54$.

No Anexo XVII é possível observar toda a estatística entre os falsos negativos e verdadeiros positivos do iFR com os fatores de risco.

Tabela 14 - Teste de independência entre artéria avaliada (circunflexa) e falsos negativos e verdadeiros positivos do iFR.

Artéria Circunflexa	F- vs V+	valor p 0.02			(Cx) 1	(outra) 0	
			F- vs V+	1	0	11	11
				0	4	6	10
				4	17	21	

Na Tabela 14 é possível observar uma relação de dependência entre os falsos negativos e os verdadeiros positivos do iFR com a realização de avaliação funcional na artéria circunflexa. Não apresentou qualquer lesão que seja um falso negativo do iFR em relação ao FFR sendo que todas as avaliações realizadas foram verdadeiros positivos.

Relativamente à idade, como é possível observar no Anexo XIX não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

c) Associação entre características das lesões/doentes com os falsos negativos e verdadeiros negativos

Tabela 15 - Estatística dos falsos negativos e verdadeiros negativos do iFR vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística				
					Difusa				
					1	0			
F- V-	1	10	1	11	Risco c/FR	0.91			
	0	14	4	18	Risco s/FR	0.78			
					24	5	29	RR	1.17
								OR	2.86
								valor p	0.36
					Masculino				
					1	0			
F- V-	1	10	1	11	Risco c/FR	0.91			
	0	15	3	18	Risco s/FR	0.83			
					25	4	29	RR	1.09
								OR	2
								valor p	0.57
					Isquemia +				
					1	0			
F- V-	1	4	7	11	Risco c/FR	0.36			
	0	6	12	18	Risco s/FR	0.33			
					10	19	29	RR	1.09
								OR	1.14
								valor p	0.87

Por outro lado, fazendo a comparação com as lesões catalogadas como falsos negativos e verdadeiros negativos (Tabela 15), não se observou nenhuma relação estatisticamente significativa entre as lesões em questão e os diversos fatores de risco. Porém, acrescenta-se que as variáveis “doença difusa”, “género masculino” e “teste de isquemia positivo” associaram-se a maior probabilidade de influência nos falsos negativos. A totalidade da

estatística dos falsos negativos e verdadeiros negativos do iFR com os fatores de risco pode ser visualizada no Anexo XVIII. Anexo XVIII - Estatística Falsos Negativos / Verdadeiros Negativos vs fatores de risco.

Na realização dos testes de independência entre os falsos e verdadeiros negativos do iFR não se observou qualquer tipo de relação com os múltiplos fatores analisados. A totalidade da estatística com testes de independência entre artéria avaliada e os falsos e verdadeiros negativos do iFR, podem ser observados no Anexo XVI.

Na relação entre os falsos negativos/verdadeiros negativos do iFR com a idade, apesar da diferença de idades (61.0 e 66.8 anos), pelo teste-T para comparação de médias não se demonstrou estatisticamente significativa (Anexo XX).

4.3 Modelo de regressão linear

Indo ao encontro da problemática da presente dissertação, a utilização de um índice inócuo como o FFR de contraste poderá ter um papel importante no aumento da fiabilidade do processo de avaliação funcional.

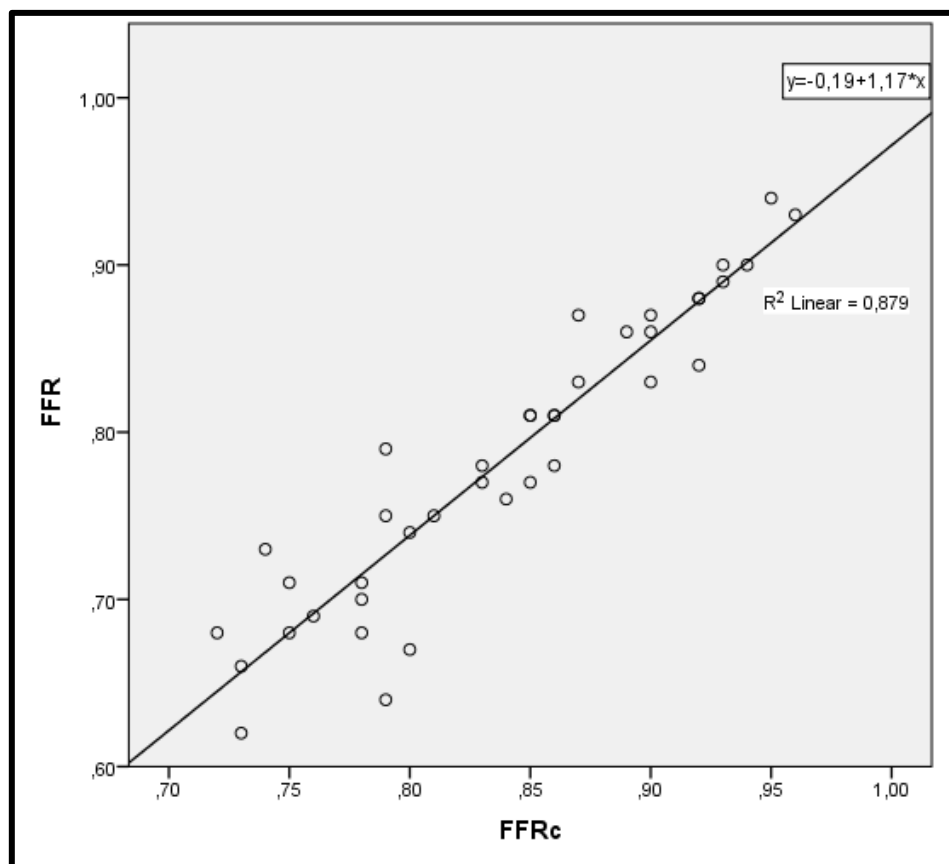


Figura 9 – Modelo de regressão linear do FFR em função do FFRc.

O FFRc apresentou uma correlação forte com o FFR, mais elevada que a verificada por qualquer outro índice incluindo o iFR e o Pd/Pa. Sabendo que a relação existe, importa compreender a possibilidade de prever o valor de FFR tendo por base o FFRc. Como é possível observar na Figura 9 os índices seguem uma tendência linear, razão pela qual foi aplicado um modelo de regressão linear(80).

Tabela 16 - Modelo sumário da regressão linear com valor do R² e teste Durbin-Watson.

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	,938 ^a	,879	,876	,03037	1,738

a. Predictors: (Constant), FFRc

b. Dependent Variable: FFRa

Quando aplicado um modelo de regressão ao FFR de contraste para reconstruir o FFR, o valor do R² foi de 0.88 (Tabela 16). Requer isto dizer que, caso o modelo se demonstre aceitável, este poderá explicar 88% da variabilidade dos dados de resposta.

Tabela 17 - ANOVA com o teste de F.

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,248	1	,248	268,939	,000 ^b
	Residual	,034	37	,001		
	Total	,282	38			

a. Dependent Variable: FFRa

b. Predictors: (Constant), FFRc

Na Tabela 17 é possível verificar a tabela da ANOVA com um valor $p < 0.001$ para o teste de F. Assim, o modelo de regressão com o preditor FFRc é superior à simples utilização da sua média como preditor do FFR. A regressão linear simples mostrou que o FFRc prevê o FFR com $F(1,37) = 268.94$; $p < 0.05$; $R^2 = 0.88$.

Tabela 18 - Coeficientes da regressão linear simples.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-,195	,060		-3,253	,002
	FFRc	1,166	,071	,938	16,399	,000

a. Dependent Variable: FFRa

Utilizando os dados da tabela dos coeficientes da regressão linear (Tabela 18) é possível conceber uma equação em que o FFRc é preditor do FFR. Rejeitando a hipótese nula por valor $p < 0.05$ é necessário considerar o valor B na equação pois, o coeficiente é significativo para o modelo.

Deste modo podemos prever o FFR através do FFR de contraste de acordo com a Equação 4.

Equação 4 - Cálculo preditor do FFR através do FFRc.

$$y = -0.195 + 1.116x \rightarrow FFR = -0.195 + 1.166 FFRc$$

Salienta-se que, aplicando o valor *cutoff* da positividade do FFR ≤ 0.80 na Equação 4, é sugerido o valor *cutoff* para o FFRc ≤ 0.85 (Equação 5).

Equação 5 - *Cutoff* do FFRc considerando a regressão linear.

$$0.80 = -0.195 + 1.166 FFRc \Leftrightarrow FFRc = \frac{0.80 + 0.195}{1.166} = 0.85$$

Aplicando o *cutoff* de positividade sugerido de FFRc ≤ 0.85 na amostra analisada, observou-se o aumento da sensibilidade da técnica em relação ao FFR para 95%, ficando apenas um falso negativo, com conseqüente perda de especificidade para 89% com 2 falsos positivos (Tabela 19).

Tabela 19 - Tabela de contingência do FFRc com *cutoff* ≤ 0.85 .

	FFR ≤ 0.80	FFR > 0.80
FFRc > 0.85	1 Falso -	16 Verdadeiro -
FFRc ≤ 0.85	20 Verdadeiro +	2 Falso +

Reforça-se que, pelo facto do FFR de contraste ter apresentado uma relação muito forte com o FFR, acrescentar mais variáveis à regressão linear, tornando-a uma regressão linear múltipla, não melhorou significativamente a significância do modelo.

Tendo em consideração a viabilidade do modelo para a amostra analisada, foram avaliados os pré-requisitos para inferência do mesmo na população(80).

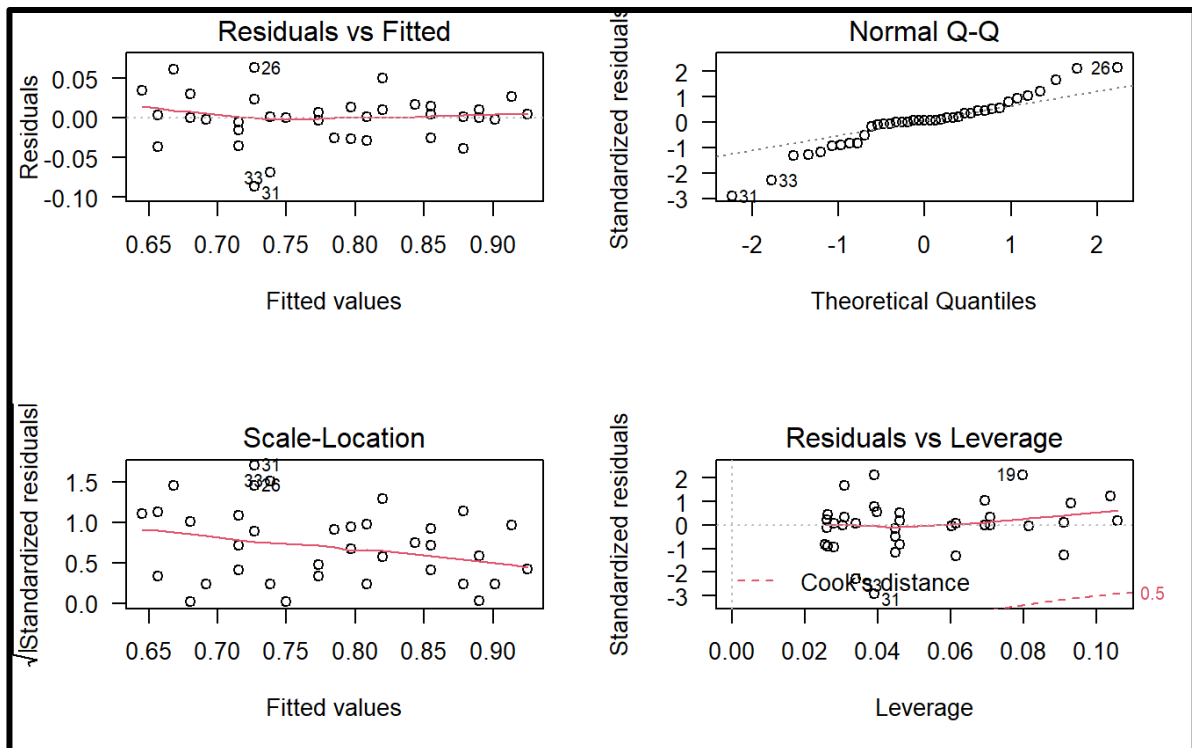


Figura 10 - Análise dos resíduos da regressão linear.

Na Tabela 16 é possível observar que o teste de Durbin-Watson tem o valor de 1.73 e, pelo facto de estar compreendido entre 1.5 e 2.5, permite confirmar a não existência de autocorrelação entre os valores previstos e observados(68,69,80). Este requisito, também denominando por independência dos resíduos pode ser verificado na dispersão aleatória dos resíduos no gráfico *Residuals vs Fitted* da Figura 10.

Tabela 20 - Estatística dos resíduos da regressão linear simples.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	,6450	,9250	,7841	,08079	39
Std. Predicted Value	-1,722	1,744	,000	1,000	39
Standard Error of Predicted Value	,005	,010	,007	,002	39

Na estatística dos resíduos da Tabela 20 bem como no gráfico *Residuals vs Leverage* da Figura 10 é possível observar que, tanto para os valores previstos como para os resíduos da variável dependente, são inexistentes os valores fora da faixa -3 a 3(68,69,80). Não existem *outliers* significativos, respeitando-se mais um pré-requisito para inferência da regressão linear(68,69,80).

No gráfico *Normal Q-Q* da Figura 10, apesar de mais evidente ao centro do que nas caudas do mesmo, é possível verificar uma distribuição próxima da normalidade dos resíduos (valor $p = 0.04$) e respetiva homocedasticidade devido à homogeneidade da variância(68,69,80).

Tendo em consideração que se respeitaram todos os pressupostos, é possível inferir o modelo de regressão linear apresentado para a população em geral.

Capítulo 5 – Considerações finais

O Capítulo 5 encerra a dissertação indo ao encontro do objetivo de tese proposto, com a exposição de um processo/algoritmo que visa melhorar a acuidade global da avaliação funcional sem necessidade de administração de fármacos hiperémicos. Apresenta também um conjunto de ideias para consideração e desenvolvimento futuro.

5.1 Conclusão

Tendo em consideração que, embora pouco robustos, o iFR possui estudos que validam a sua utilização no diagnóstico de lesões funcionalmente significativas, a sua utilização não pode ser preterida(15,52). Contudo, a utilização de outros índices que corroborem a análise funcional inicial poderá ser fundamental para a melhor avaliação destas lesões.

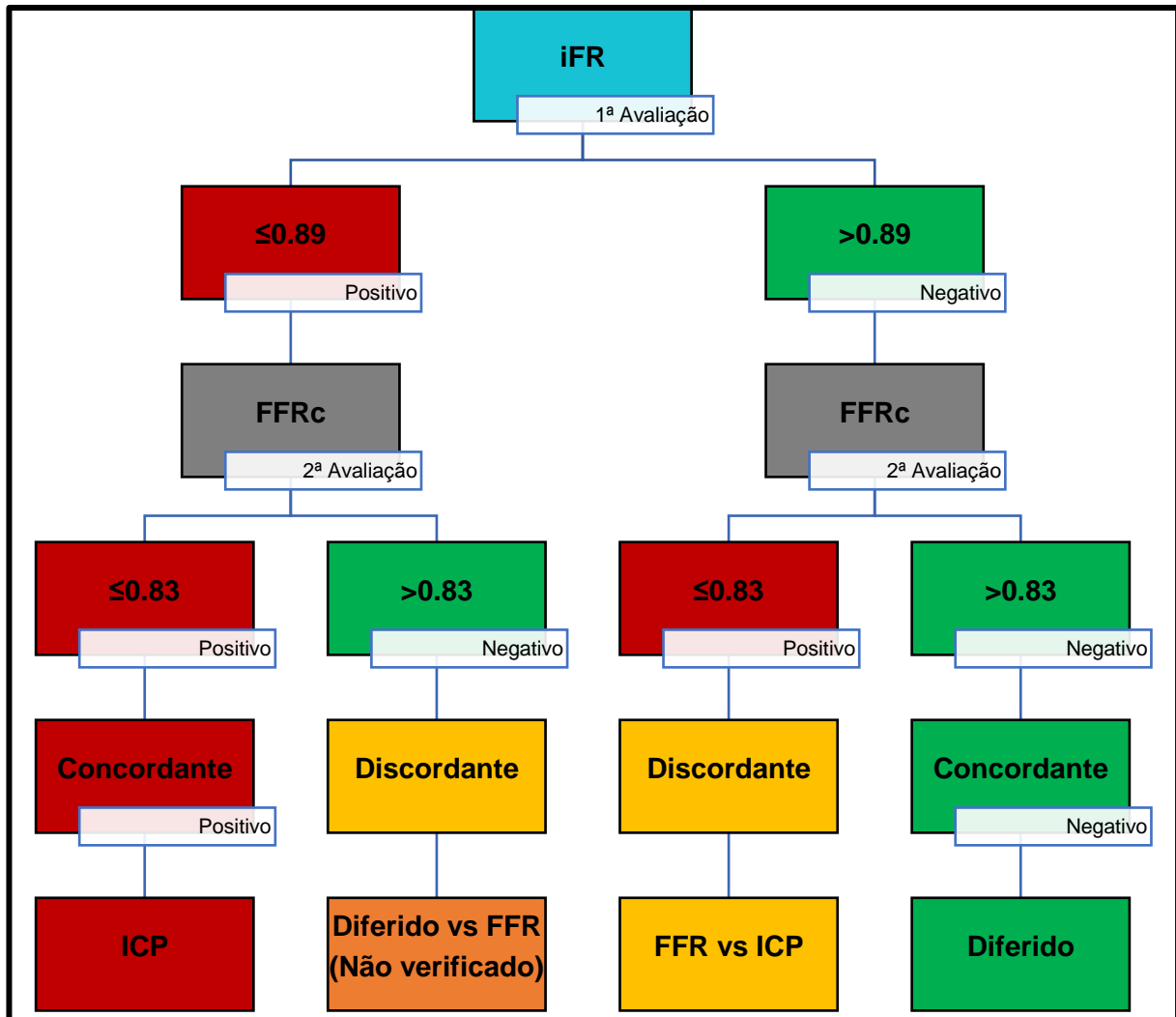


Figura 11 - Algoritmo / Processo proposto para avaliação funcional.

Na análise dos testes de independência foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a inexistência de doença ostial e o iFR negativo, confirmada na análise dos falsos negativos e verdadeiros positivos. O facto da doença não ostial representar a maioria das lesões e não terem sido encontrados outros fatores com relação estatisticamente significativas aos casos discordantes, reiteram a necessidade de confirmar todos os casos avaliados por iFR.

O FFR de contraste, devido à sua elevada sensibilidade em relação ao FFR, confirmada na curva ROC Capítulo 4, poderá ser fundamental na deteção das lesões falsamente negativas na análise do iFR. Na presente amostra, a utilização do FFR de contraste como método de diagnóstico funcional adicional ao iFR permite a deteção de 73% dos falsos negativos do iFR.

O FFR de contraste demonstra grande utilidade no aumento da sensibilidade da técnica no seu todo ao conseguir detetar um elevado número de falsos negativos do iFR e consequentemente aumentando o número de verdadeiros positivos da técnica. O facto de ser possível reescrever, com elevada acuidade, o resultado do FFR tendo como base o FFR de contraste permite a sua utilização como árbitro na avaliação funcional de lesões intermédias através de iFR.

No algoritmo apresentado na Figura 11, o FFR de contraste apresenta a função de confirmar o resultado binário de positivo ou negativo do iFR. Quando o resultado do FFRc é concordante com o obtido na avaliação funcional de iFR, independentemente da positividade ou negatividade do mesmo considera-se uma dupla confirmação, podendo-se confiar no resultado. Por outro lado, quando a dupla confirmação não é verificada e o resultado do FFRc é discordante do iFR deverá ser questionada a validade da avaliação.

Na base de dados obtida, a não existência de falsos positivos de iFR quando considerando o resultado do FFR e do FFRc, conduz a que todos os casos discordantes sejam tendencialmente falsos negativos do iFR. A dupla confirmação das avaliações positivas do iFR com a realização do FFRc não se justifica no braço positivo do iFR pois, na base de dados analisada, não se verificaram resultados discordantes. Este facto está associado à alta sensibilidade demonstrada pelo iFR, ou seja, elevada capacidade de detetar os verdadeiros positivos mas baixa especificidade, com menor capacidade de detetar os verdadeiros negativos.

Deste modo, na amostra analisada o verdadeiro benefício do algoritmo proposto surge quando aplicado ao braço do iFR negativo, conseguindo mitigar com eficácia a taxa de falsos negativos do iFR em relação ao FFR.

5.2 Limitações e considerações futuras

A principal limitação da dissertação apresentada centra-se no baixo número de doentes e lesões estudadas. Pelo pequeno tamanho da amostra não é possível excluir a possibilidade de existência de determinadas relações furtuitas entre as variáveis analisadas. Por outro lado, eventuais relações de dependência entre os índices iFR, FFRc e FFR com os fatores de risco ou características das lesões, poderiam ser estatisticamente significativas com uma amostra de maior dimensão, como ocorre noutros estudos comparáveis. O mesmo raciocínio aplica-se aos casos discordantes e eventuais ligações com determinados fatores.

O processo apresentado na dissertação demonstra-se viável do ponto de vista teórico, sendo que a sua validação clínica é fundamental para a adesão dos diferentes laboratórios de hemodinâmica. Numa análise futura, a avaliação dos seguimentos dos doentes inseridos no presente estudo, poderá demonstrar a relevância clínica do processo proposto na ajuda à decisão de intervenção da avaliação funcional na DAC intermédia. A avaliação de eventos adversos, tais como reinternamentos, nova ICP, EAM ou morte, a 1 ou 2 anos, da população da presente amostra e a comparação com uma população de controlo, na qual a decisão de realizar ICP foi tomada tendo apenas como base o iFR poderá validar clinicamente o processo proposto.

A validação de outros índices de repouso como o rFR ou DFR foi já realizada por vários autores tendo como ponto de comparação o iFR, pelo qual as fragilidades na sua utilização são identificadas(50,51). Deste modo, o processo proposto na presente dissertação poderá ter também um papel importante no suporte destes índices.

Os fios guias de pressão de iFR, rFR ou DFR são menos manobráveis que os normais fios de intervenção podendo ser bastante complexo atravessar a obstrução a avaliar devido às características da lesão ou tortuosidade do vaso. Em situações específicas de ser apenas possível atravessar a lesão com um fio normal de angioplastia, poderá ser avançado sobre este um cateter universal de avaliação de pressão. Não sendo um cateter dedicado a nenhum dos algoritmos de repouso, apenas é possível obter o valor do Pd/Pa, podendo o FFR de contraste (Pd/Pa mínimo após injeção intracoronária de contraste) ter um papel importante na avaliação da lesão.

Devido à atual conjuntura, pós pandemia e conflitos em território europeu, a aquisição de matérias-primas, produção e distribuição de material médico específico tem sido bastante prejudicada, existindo falta de *stock* e prazos de entrega muito prolongados. Alternativas diagnósticas que, simplifiquem o procedimento com prescindibilidade de utilização de material e fármacos muito específicos, poderão ter um papel fundamental na continuidade do correto e justo acesso dos doentes a todas as técnicas disponíveis.

Bibliografía

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
2. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the world health organization and coronary artery disease risk factors from NCD risk factor collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):1–11.
3. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
4. 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: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283–91.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
6. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, Van De Hoef TP, De Vries T, Kaul P, et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: Results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine vasodilator independent stenosis evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):824–33.
7. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: Insights from a large french multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129(2):173–85.
8. 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. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703–8.
9. Pijls NHJ, Van Son JAM, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354–67.
 10. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105–11.
 11. Tonino PALL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2015;360(3):213–24.
 12. Tarkin JM, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Echavarria-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 functional evaluation of coronary stenosis severity (AFFECTS) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(6):654–61.
 13. Götberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1379–402.
 14. Barbato E, Oldroyd KG, Pijls NH. Simplifying your FFR procedure. In: *Euro PCR*. 2019.
 15. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824–34.
 16. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary waveintensity analysis: Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392–402.
 17. Hennigan B, Oldroyd KG, Berry C, Johnson N, McClure J, McCartney P, et al. Discordance between Resting and Hyperemic Indices of Coronary Stenosis Severity: The VERIFY 2 Study (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected

- Population Referred . *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(11):1–9.
18. Cook CM, Jeremias A, Petraco R, Sen S, Nijjer S, Shun-Shin MJ, et al. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses: An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2514–24.
 19. Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, Adjedj J, Witt N, Hennigan B, et al. Continuum of Vasodilator Stress from Rest to Contrast Medium to Adenosine Hyperemia for Fractional Flow Reserve Assessment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(8):757–67.
 20. Leone AM, Scalone G, De Maria GL, Tagliaferro F, Gardi A, Clemente F, et al. Efficacy of contrast medium induced Pd/Pa ratio in predicting functional significance of intermediate coronary artery stenosis assessed by fractional flow reserve: Insights from the RINASCI study. *EuroIntervention.* 2015;11(4):421–7.
 21. Jeremias A, Maehara A, Généreux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: The RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(13):1253–61.
 22. Warren J. Remarks on Angina Pectoris. *New Engl J Med Surg Collat Branches Sci.* 1812 Jan;1(1):1–11.
 23. Hektoen L. Embolism of the left coronary artery: Sudden death. *Med News.* 1892;61(210).
 24. WHO. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. WHO's Global Health Estimates. 2019. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
 25. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999–1008.
 26. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. StatPearls Publishing; 2021.
 27. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th Edition. 14th

ed. Elsevier; 2020.

28. Bourassa MG. The history of cardiac catheterization. *Can J Cardiol.* 2005;21(12):1011–4.
29. Fye WB. *American Cardiology. The History of a Specialty and Its College.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1996. 175 p.
30. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1962;31:735–8.
31. Proudfit WL, Shirey EK, Sones M. Selective cine coronary arteriography - Correlation with clinical finding in 1,000 patients. *Circulation.* 1966;33:901–10.
32. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–77.
33. Grüntzig AR, Senning Å, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 1979 Jul 12;301(2):61–8.
34. Meier B, Kaltenbach M. The world's first 2 coronary angioplasty patients. *Eur Heart J.* 2018;39(18):1588–9.
35. Tan C, Schatz RA. The History of Coronary Stenting. *Interv Cardiol Clin.* 2016;5(3):271–80.
36. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7):1–10.
37. Sayers MB, Cook CM, Warisawa T, Davies JE. Practical basics of coronary physiology. *Br J Cardiol.* 2019;26(2):1–5.
38. Pollock JD, Murray I, Bordes S. *Physiology, Cardiovascular Hemodynamics.* StatPearls Publishing; 2021. 2–11 p.
39. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(2):198–204.
40. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.*

2013;34(38):2949–3003.

41. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
42. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, Gothe RM, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545–50.
43. De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877–83.
44. Van Wyk P, Puri A, Blake J, Elliott JM, McClean D, Arshad M, et al. The Utility of Contrast Medium Fractional Flow Reserve in Functional Assessment Of Coronary Disease in Daily Practice. *Hear Lung Circ*. 2018;27(2):212–8.
45. Baile EM, Paré PD, D'yachkova Y, Carere RG. Effect of contrast media on coronary vascular resistance: Contrast-induced coronary vasodilation. *Chest*. 1999;116(4):1039–45.
46. Shiode N, Okimoto T, Tamekiyo H, Kawase T, Yamane K, Kagawa U, et al. Contrast-induced hyperemia as an alternative to drug-induced hyperemia in the evaluation of the fractional flow reserve in coronary lesions. *Intern Med*. 2017;56(3):253–7.
47. Higgins CB. Contrast Media in the Cardiovascular System. In: Sovak M, editor. *Radiocontrast Agents Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1984. p. 193–251.
48. Leone AM, Ariotti M, Cialdella P, Vergallo R, Zimbardo G, Migliaro S, et al. Prognostic impact of FFR/contrast FFR discordance. *Int J Cardiol*. 2021 Mar 15;327:40–4.
49. Michail M, Thakur U, Mehta O, Ramzy JM, Comella A, Ihsdayhid AR, et al. Non-hyperaemic pressure ratios to guide percutaneous coronary intervention. *Open Hear*. 2020;7(2):e001308.
50. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, Van 'T Veer M, Gore A, Maehara A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: The Resting Full-

- cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *Euro Interv.* 2018;14(7):806–14.
51. Johnson NP, Li W, Chen X, Hennigan B, Watkins S, Berry C, et al. Diastolic pressure ratio: new approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J.* 2019;40(31):2585–94.
 52. 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. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1813–23.
 53. De Luca G, Verdoia M, Barbieri L, Marino P, Suryapranata H. Resting Pd/Pa and haemodynamic relevance of coronary stenosis as evaluated by fractional flow reserve. *Coron Artery Dis.* 2018;29(2):138–44.
 54. Kogame N, Ono M, Kawashima H, Tomaniak M, Hara H, Leipsic J, et al. The Impact of Coronary Physiology on Contemporary Clinical Decision Making. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(14):1617–38.
 55. Maini R, Moscona J, Sidhu G, Katigbak P, Fernandez C, Irimpen A, et al. Pooled diagnostic accuracy of resting distal to aortic coronary pressure referenced to fractional flow reserve: The importance of resting coronary physiology. *J Interv Cardiol.* 2018;31(5):588–98.
 56. Pijls NHJ, Tonino PAL. The crux of maximum hyperemia: The last remaining barrier for routine use of fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(10):1093–5.
 57. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, Van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3182–8.
 58. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31–40.
 59. Oxner A, Elbaz-Greener G, Qui F, Masih S, Zivkovic N, Alnasser S, et al. Variations in use of optimal medical therapy in patients with nonobstructive coronary artery disease: A population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).
 60. Choi BG, Rha SW, Yoon SG, Choi CU, Lee MW, Kim SW. Association of Major Adverse

Cardiac Events up to 5 Years in Patients With Chest Pain Without Significant Coronary Artery Disease in the Korean Population. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12):6–8.

61. Aoi S, Toklu B, Misumida N, Patel N, Lee W, Fox J, et al. Effect of Sex Difference on Discordance Between Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2021 Mar 1;24:57–64.
62. Lee JM, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 15;245:63–8.
63. Lee JM, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, et al. Clinical Outcomes According to Fractional Flow Reserve or Instantaneous Wave-Free Ratio in Deferred Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(24):2502–10.
64. Dérimay F, Johnson NP, Zimmermann FM, Adjedj J, Witt N, Hennigan B, et al. Predictive factors of discordance between the instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(3):356–63.
65. Arashi H, Satomi N, Ishida I, Soontorndhada K, Ebihara S, Tanaka K, et al. Hemodynamic and lesion characteristics associated with discordance between the instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *J Interv Cardiol.* 2019;2019.
66. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250–9.
67. Foundation C, Jh C, Gj D, Ja G, Tm M, Dj M, et al. Correction: ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Assoc. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2279–80.
68. Marôco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics.* 7a edição. Pêro Pinheiro, editor. 2018.
69. Ramos M, Serranho P. *Bioestatística com SPSS.* Universidade de Coimbra, Universidade Aberta; 2017.
70. Pett MA. *Nonparametric Statistics for Health Care Research Statistics for Small*

Samples. 2nd Editio. Inc SP, editor. Utah; 2015.

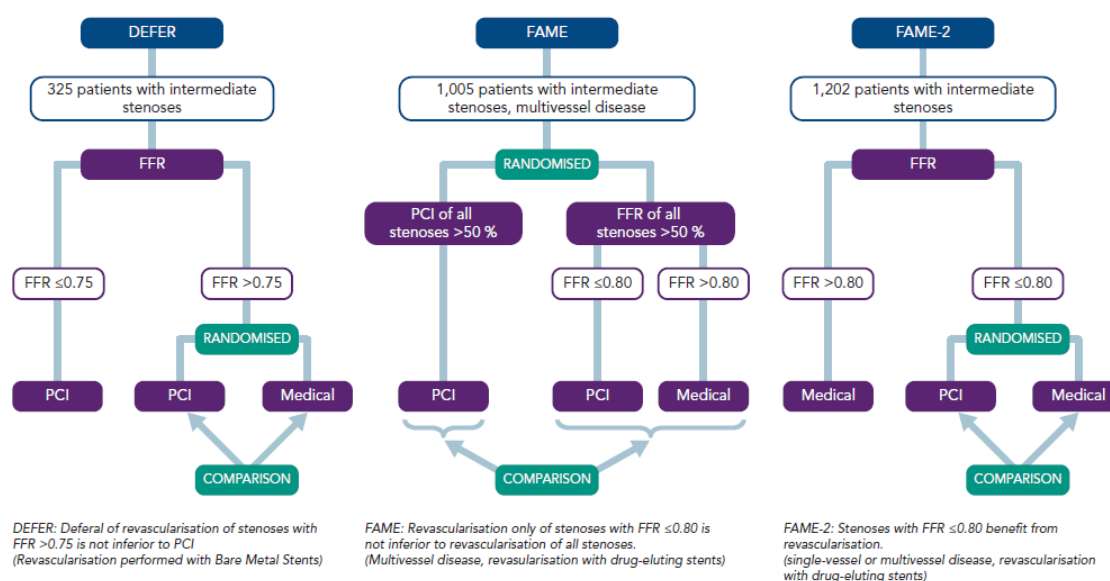
71. Siegel S, Castellan NJ. Estatística Não-paramétrica para Ciências do Comportamento. 2ª Edição. Bookman, editor. São Paulo; 2006.
72. Simon SD. Understanding the odds ratio and the relative risk. *J Androl.* 2001;22(4):533–6.
73. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *Int J Public Health.* 2008;53(3):165–7.
74. Hoo ZH, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve? *Emerg Med J.* 2017;34(6):357–9.
75. Metz CE. Basic Principles of ROC Analysis. *Semin Nucl Med.* 1978;VIII(4):283–98.
76. Hanley AJ. Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1989;29(3):307–335.
77. Yamazaki T, Saito Y, Kobayashi T, Kitahara H, Kobayashi Y. Factors associated with discordance between fractional flow reserve and resting full-cycle ratio. *J Cardiol.* 2022 Jul 1;80(1):9–13.
78. Achenbach S, Rudolph T, Rieber J, Eggebrecht H, Richardt G, Schmitz T, et al. Performing and interpreting fractional flow reserve measurements in clinical practice: An expert consensus document. *Interv Cardiol Rev Res Resour.* 2017;12(2):97–109.
79. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression, Chapter 5.* 2nd Ed. New York: John Wiley and Sons; 2000. 160–164 p.
80. Field A. Chapter 5, Linear Regression. In: *Discovering statistics with SPSS.* 2005. p. 2012.

Anexos

Anexo I - Validação do índice de avaliação funcional FFR.

Estudo	Desenho	Cutoff FFR	Tratamento	End point primário	Resultados
DEFER(10)	Multicêntrico Randomizado	<0.75	FFR \geq 0.75 ICP vs ICP diferida	Sobrevivência sem eventos a 2 anos	ICP em FFR \geq 0.75 não acrescenta benefício
FAME(11)	Multicêntrico Randomizado	\leq 0.80	ICP guiada por Angiografia vs ICP guiada por FFR	MACE 1 ano	ICP guiada por FFR reduz os MACE quando comparada à angiografia
FAME 2(66)	Multicêntrico Randomizado	\leq 0.80	ICP guiada por FFR + OMT vs OMT	MACE a 2 anos	Melhores resultados no braço do FFR nomeadamente nas revascularizações urgentes


Anexo II - Desenho e Resultados dos estudos de validação do FFR: DEFER, FAME e FAME-2. (78)



Anexo III - Validação do índice de avaliação funcional iFR.

Estudo	Desenho	Cutoff isquêmico	Tratamento	End point primário	Resultados
DEFINE-FLAIR (15)	Multicêntrico Randomizado Duplamente cego	iFR \leq 0.89 FFR \leq 0.80	ICP guiada por iFR vs FFR	MACE 1 ano	Não inferioridade iFR comparado ao FFR nos MACE a 1 ano
iFR-SWEDEHEART (52)	Multicêntrico Randomizado Open-label	iFR \leq 0.89 FFR \leq 0.80	ICP guiada por iFR vs FFR	MACE 1 ano	Não inferioridade iFR comparado ao FFR nos MACE a 1 ano

Anexo IV - Protocolo de investigação (Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para a avaliação funcional da doença coronária).

 HOSPITAL Garcia de Orta EPE A SAÚDE É SUA Cardiológia	PROTOCOLO INVESTIGAÇÃO Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para avaliação funcional da doença coronária
--	--

APROVAÇÃO

INVESTIGADOR PRINCIPAL:	Pedro Tiago Madureira Santos		
ORIENTADORES:	Nome(s) do(s) orientador(es)	Doutoramento/ Título Especialista	Afiliação
	Alda Cristina Jesus Valentim Nunes de Carvalho	Doutora	ISEL
	Maria Amélia Ramos Loja	Doutora	ISEL
	Dra. Rita Calé Theotónio	Especialista	H. Garcia de Horta
	Mestre Ernesto José Ferrão Abreu Pereira	Especialista	H. Garcia de Horta
ASSUNTO:	Protocolo de estudo do âmbito de tese final de mestrado em Engenharia Biomédica. Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para avaliação funcional de doença coronária percutânea.		
FINALIDADE:	Conceber um modelo de apoio à decisão e que tenha em consideração a existência de informação proveniente do iFR, Pd/Pa, qFR e FFR de contraste de modo a se aproximar o mais possível do FFR.		
DESTINATÁRIOS:	Médicos, Técnicos de Cardiopneumologia, Enfermeiros e Técnicos de Radiologia.		
PALAVRAS-CHAVE:	FFR, iFR, rFR, cFFR, qFR, avaliação funcional.		
FINANCIAMENTO	Este é um projeto sem financiamento.		

Anexo V - Consentimento informado fornecido aos doentes que integraram a base de dados utilizada na presente dissertação.

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO de acordo com a Declaração de Helsínquia¹ e a Convenção de Oviedo²

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Título do estudo: “Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para avaliação funcional da doença coronária”.

Enquadramento: Este estudo é realizado no âmbito do mestrado em Engenharia Biomédica no Instituto Superior de Engenharia de Lisboa em parceria com a Unidade de Cardiologia de Intervenção do Hospital Garcia de Orta.

Explicação do estudo: Este estudo tem como objetivo conceber um modelo de apoio à decisão e que tenha em consideração a existência de informação baseada no iFR, Pd/Pa, qFR e FFR de contraste de modo a se aproximar o mais possível do FFR. O presente estudo clínico é observacional e engloba a recolha dos dados obtidos na avaliação funcional durante o procedimento, não interferindo com a prática clínica habitual ou na atividade dos investigadores. Para este estudo, prevê-se a recolha de múltiplas variáveis de cada indivíduo incluído, conforme pormenorizado no protocolo de estudo. A informação e imagens recolhidas destinam-se unicamente ao tratamento estatístico e/ou publicação, após tratamento pelos investigadores de forma confidencial.

Condições e financiamento: Este estudo não terá qualquer seguimento e a sua participação é de carácter voluntário, garantindo-se a ausência de prejuízos, assistenciais ou outros, caso não queira participar. Estes estudos mereceram parecer Favorável da Comissão de Ética do Hospital Garcia de Orta.

Confidencialidade e anonimato: É garantida a confidencialidade e uso exclusivo dos dados recolhidos para o presente estudo, sob anonimato. Este estudo cumpre as disposições do Registo Geral de Proteção de Dados e da Política de Privacidade do HGO.

Agradecemos a sua participação.
Pedro Tiago Madureira Santos
Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica - Cardiopneumologista
pedro.tiago.santos@hgo.min-saude.pt

Assinatura:

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela pessoa que acima assina. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Nome:

Assinatura:

Data: /..... /.....

SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE (se o menor tiver discernimento deve também assinar em cima, se consentir)	
NOME:	DATA OU VALIDADE /..... /.....
BI/CD Nº:	GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE REPRESENTAÇÃO:
ASSINATURA	

**ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 1 PÁGINA E FEITO EM DUPLICADO:
UMA VIA PARA O/A INVESTIGADOR/A, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE**

¹ http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20C.3%89tica/Ficheiros/Declaracao_Helsinquia_2008.pdf

² <http://dre.pt/01/002A00/00140036.pdf>

Anexo VI - Protocolo clínico da Avaliação Hemodinâmica Invasiva de Lesões Coronárias Intermédias.

PROTÓCOLO CLÍNICO
CARDIO-INTER – 4013
Avaliação Hemodinâmica Invasiva de Lesões Coronárias Intermédias

APROVAÇÃO

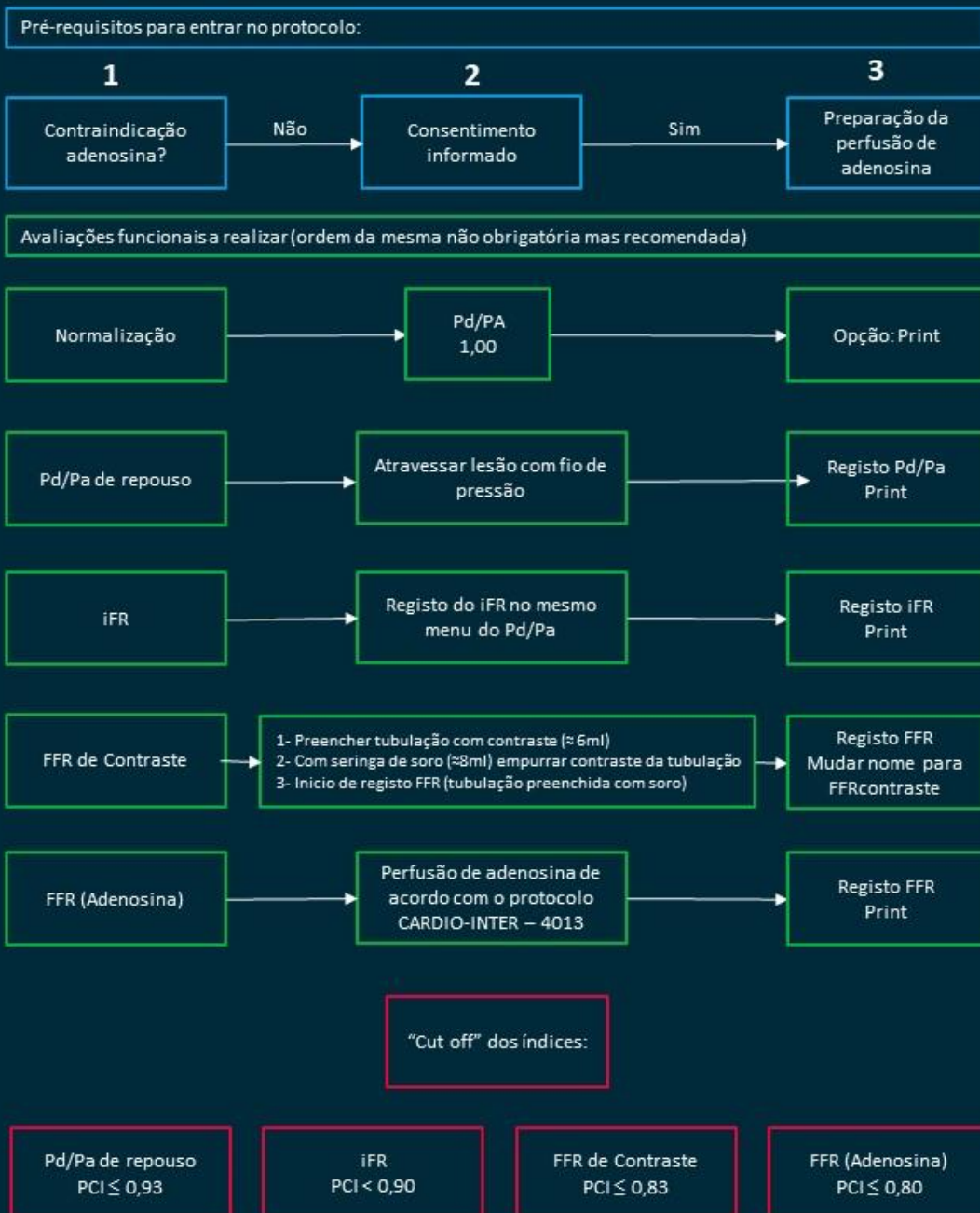


FINALIDADE:	Estabelecer um protocolo de procedimentos a seguir em doentes submetidos a coronariografia e avaliação hemodinâmica do significado funcional das lesões coronárias
DESTINATÁRIOS:	Médicos, Enfermeiros, Técnicos de Cardiopneumologia e Técnicos de Radiologia
PALAVRAS-CHAVE:	Protocolo, Lesões coronárias intermédias, FFR, iFR, Pd/Pa, RFR, Avaliação hemodinâmica invasiva, Avaliação funcional

Autores	Gonçalo Morgado, Ana Rita Pereira, Rita Caló, Cristina Martins, Elvira Moiro, Ernesto Pereira, Helder Pereira	2021.06.03
Verificação SGQ/CQ	Ana Cristina Vidal, Helga Vinhago	2021.07.02
Aprovação	Direção do Serviço	[Data de Aprovação]
Divulgação	Servidor do Serviço	[Data de Divulgação]
Versão	1a	

Desenvolvimento de modelo de apoio à decisão para avaliação funcional da doença coronária

Protocolo para o procedimento:



Anexo VIII - Características das lesões avaliadas.

		Freq.	%	% cumulativa
Grau de estenose	31-49%	1	2.6	2.6
	50%	10	25.6	28.2
	51-70%	22	56.4	84.6
	>71-90%	5	15.4	100
Diâmetro de referência	<3mm	8	20.5	20.5
	>=3mm	31	79.5	100
Calcificação	Pouco ou nenhum cálcio	33	84.6	84.6
	Calcificação	6	15.4	100
Comprimento	Discreta	7	17.9	17.9
	Difusa	32	82.1	100
Origem	Não	33	84.6	84.6
	Ostial	6	15.4	100
Tipo de lesão	Tipo A	2	5.1	5.1
	Tipo B1 e B2	27	69.2	74.4
	Tipo C	10	25.6	100

Anexo IX – Teste de normalidade (Shapiro-Wilk) para os índices funcionais Pd/Pa, iFR, FFR de contraste e FFR

Tests of Normality			
	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Pd/Pa	,955	39	,118
iFR	,964	39	,249
FFRc	,958	39	,157
FFRa	,970	39	,384

Anexo X - Resultados das diferentes avaliações funcionais realizadas a cada lesão e respetiva concordância entre índices.

Nº Doente	Nº Lesão	Pd/Pa	iFR	FFRc	FFR	iFR / FFR	iFR / FFRc	FFRc / FFR
1	1	0.99	0.99	0.96	0.93			
2	2	1	1	0.94	0.9			
2	3	0.93	0.93	0.81	0.75	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
3	4	0.91	0.91	0.84	0.76	iFR- FFR+		FFRc- FFR+
3	5	0.98	0.98	0.83	0.78	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
4	6	0.93	0.93	0.9	0.83			
4	7	0.95	0.95	0.86	0.81			
4	8	0.94	0.94	0.92	0.88			
5	9	0.93	0.93	0.87	0.87			
6	10	0.84	0.84	0.72	0.68			
7	11	0.92	0.92	0.78	0.7	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
8	12	0.97	0.97	0.93	0.89			
8	13	0.88	0.88	0.75	0.71			
9	14	0.97	0.97	0.95	0.94			
10	15	0.97	0.97	0.92	0.84			
11	16	0.84	0.84	0.78	0.71			
12	17	0.85	0.85	0.75	0.68			
13	18	0.93	0.93	0.87	0.83			
14	19	0.85	0.85	0.74	0.73			
15	20	0.92	0.92	0.85	0.77	iFR- FFR+		FFRc- FFR+
16	21	0.88	0.88	0.78	0.68			
17	22	0.93	0.93	0.86	0.78	iFR- FFR+		FFRc- FFR+
18	23	0.93	0.93	0.9	0.86			
19	24	0.91	0.91	0.79	0.75	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
20	25	0.96	0.96	0.85	0.81			
21	26	0.9	0.9	0.79	0.79	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
22	27	0.95	0.95	0.9	0.87			
23	28	0.89	0.89	0.73	0.66			
23	29	0.94	0.94	0.76	0.69	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
24	30	0.89	0.89	0.73	0.62			
25	31	0.93	0.92	0.79	0.64	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
25	32	0.94	0.87	0.8	0.74			
25	33	0.97	0.93	0.8	0.67	iFR- FFR+	iFR- FFRc+	
26	34	0.96	0.96	0.93	0.9			
27	35	0.88	0.85	0.83	0.77			
28	36	0.96	0.95	0.92	0.88			
29	37	0.93	0.91	0.86	0.81			
29	38	0.92	0.92	0.85	0.81			
30	39	0.94	0.91	0.89	0.86			

	Teste Positivo
	Teste Negativo

Anexo XI - Estatística do FFR vs fatores de risco.

Fator de Risco				Estatística	
Vaso >=3mm				Risco c/FR	0.76
				Risco s/FR	0.78
				RR	0.98
				OR	0.91
				valor p	0.90
FFR	1	16	5	21	
	0	14	4	18	
		30	9	39	
Cálcio Grave				Risco c/FR	0.14
				Risco s/FR	0.17
				RR	0.86
				OR	0.85
				valor p	0.84
FFR	1	3	18	21	
	0	3	15	18	
		6	33	39	
Difusa				Risco c/FR	0.91
				Risco s/FR	0.72
				RR	1.25
				OR	3.65
				valor p	0.13
FFR	1	19	2	21	
	0	13	5	18	
		32	7	39	
Ostial				Risco c/FR	0.10
				Risco s/FR	0.22
				RR	0.43
				OR	0.37
				valor p	0.27
FFR	1	2	19	21	
	0	4	14	18	
		6	33	39	
Masculino				Risco c/FR	0.86
				Risco s/FR	0.78
				RR	1.10
				OR	1.71
				valor p	0.52
FFR	1	18	3	21	
	0	14	4	18	
		32	7	39	
DM				Risco c/FR	0.43
				Risco s/FR	0.33
				RR	1.29
				OR	1.5
				valor p	0.54
FFR	1	9	12	21	
	0	6	12	18	
		15	24	39	
Dislp				Risco c/FR	0.67
				Risco s/FR	0.72
				RR	0.92
				OR	0.76
				valor p	0.71
FFR	1	14	7	21	
	0	13	5	18	
		27	12	39	

				HTA		Risco c/FR		0.62
				1	0	Risco s/FR		0.56
FFR	1	13	8	21	RR		1.11	
	0	10	8	18	OR		1.30	
		23	16	39	valor p		0.69	
				Fumador		Risco c/FR		0.57
				1	0	Risco s/FR		0.44
FFR	1	12	9	21	RR		1.29	
	0	8	10	18	OR		1.67	
		20	19	39	valor p		0.43	
				EAM prévio		Risco c/FR		0.43
				1	0	Risco s/FR		0.56
FFR	1	9	12	21	RR		0.77	
	0	10	8	18	OR		0.60	
		19	20	39	valor p		0.43	
				PCI previa		Risco c/FR		0.29
				1	0	Risco s/FR		0.22
FFR	1	6	15	21	RR		1.29	
	0	4	14	18	OR		1.40	
		10	29	39	valor p		0.65	
				Isquemia +		Risco c/FR		0.33
				1	0	Risco s/FR		0.50
FFR	1	7	14	21	RR		0.67	
	0	9	9	18	OR		0.50	
		16	23	39	valor p		0.29	
				Angina (Dor)		Risco c/FR		0.76
				1	0	Risco s/FR		0.61
FFR	1	16	5	21	RR		1.25	
	0	11	7	18	OR		2.04	
		27	12	39	valor p		0.31	
				FEVE -		Risco c/FR		0.24
				1	0	Risco s/FR		0.56
FFR	1	5	16	21	RR		0.43	
	0	10	8	18	OR		0.25	
		15	24	39	valor p		0.04	

Anexo XII - Estatística entre artéria avaliada e resultado do algoritmo FFR, FFR de contraste e iFR.

Artéria	Algoritmo	Valor p	Observações na artéria				
Descendente Anterior	FFR	0.76		1	0		
			FFR	1	13	8	21
				0	12	6	18
				25	14	39	
Descendente Anterior	FFR de Contraste	0.76		1	0		
			FFRc	1	12	6	18
				0	13	8	21
				25	14	39	
Descendente Anterior	iFR	0.75		1	0		
			iFR	1	6	4	10
				0	19	10	29
				25	14	39	
Artéria Circunflexa	FFR	0.49		1	0		
			FFR	1	4	17	21
				0	2	16	18
				6	33	39	
Artéria Circunflexa	FFR de Contraste	0.27		1	0		
			FFRc	1	4	14	18
				0	2	19	21
				6	33	39	
Artéria Circunflexa	iFR	0.01		1	0		
			iFR	1	4	6	10
				0	2	27	29
				6	33	39	
Coronária Direita	FFR	0.81		1	0		
			FFR	1	4	17	21
				0	4	14	18
				8	31	39	
Coronária Direita	FFR de Contraste	0.18		1	0		
			FFRc	1	2	16	18
				0	6	15	21
				8	31	39	
Coronária Direita	iFR	0.55		1	0		
			iFR	1	7	3	10
				0	23	6	29
				30	9	39	

Anexo XIII - Estatística iFR vs fatores de risco.

Fator de Risco					Estatística			
Vaso >=3mm					1	0		
					1	0		
iFR	1	7	3	10	Risco c/FR	0.70		
	0	23	6	29	Risco s/FR	0.79		
				30	9	39	RR	0.88
						OR	0.61	
						valor p	0.55	
Calcio Grave					Risco c/FR		0.30	
1 0					Risco s/FR		0.10	
					RR	2.90		
iFR	1	3	7	10	OR	3.71		
	0	3	26	29	valor p	0.13		
				6	33	39		
Difusa					Risco c/FR		0.80	
1 0					Risco s/FR		0.83	
					RR	0.97		
iFR	1	8	2	10	OR	0.83		
	0	24	5	29	valor p	0.85		
				32	7	39		
Ostial					Risco c/FR		0.40	
1 0					Risco s/FR		0.07	
					RR	5.80		
iFR	1	4	6	10	OR	9		
	0	2	27	29	valor p	0.01		
				6	33	39		
Masculino					Risco c/FR		0.70	
1 0					Risco s/FR		0.86	
					RR	0.81		
iFR	1	7	3	10	OR	0.37		
	0	25	4	29	valor p	0.25		
				32	7	39		
DM					Risco c/FR		0.40	
1 0					Risco s/FR		0.38	
					RR	1.05		
iFR	1	4	6	10	OR	1.10		
	0	11	18	29	valor p	0.91		
				15	24	39		
Dislp					Risco c/FR		0.80	
1 0					Risco s/FR		0.66	
					RR	1.22		
iFR	1	8	2	10	OR	2.11		
	0	19	10	29	valor p	0.39		
				27	12	39		

					HTA			
					1	0		
					1	0		
iFR	1	6	4	10	Risco c/FR	0.60		
	0	17	12	29	Risco s/FR	0.59		
				23	16	39	RR	1.02
						OR	1.06	
						valor p	0.94	
Fumador					Risco c/FR		0.50	
1 0					Risco s/FR		0.52	
					RR	0.97		
iFR	1	5	5	10	OR	0.93		
	0	15	14	29	valor p	0.93		
				20	19	39		
EAM previo					Risco c/FR		0.50	
1 0					Risco s/FR		0.48	
					RR	1.04		
iFR	1	5	5	10	OR	1.07		
	0	14	15	29	valor p	0.93		
				19	20	39		
PCI previa					Risco c/FR		0.30	
1 0					Risco s/FR		0.24	
					RR	1.24		
iFR	1	3	7	10	OR	1.35		
	0	7	22	29	valor p	0.71		
				10	29	39		
Isquemia +					Risco c/FR		0.60	
1 0					Risco s/FR		0.35	
					RR	1.74		
iFR	1	6	4	10	OR	2.85		
	0	10	19	29	valor p	0.16		
				16	23	39		
Angina (Dor)					Risco c/FR		0.60	
1 0					Risco s/FR		0.72	
					RR	0.83		
iFR	1	6	4	10	OR	0.57		
	0	21	8	29	valor p	0.46		
				27	12	39		
FEVE -					Risco c/FR		0.40	
1 0					Risco s/FR		0.38	
					RR	1.05		
iFR	1	4	6	10	OR	1.09		
	0	11	18	29	valor p	0.91		
				15	24	39		

Anexo XIV - Estatística FFR de contraste vs fatores de risco.

Fator de Risco				Estatística	
Vaso >=3mm				Risco c/FR	0.72
1 0				Risco s/FR	0.81
FFRc	1	13	5	RR	0.89
	0	17	4	OR	0.61
30 9 39				valor p	0.52
Cálcio Grave				Risco c/FR	0.16
1 0				Risco s/FR	0.14
FFRc	1	3	15	RR	1.17
	0	3	18	OR	1.20
6 33 39				valor p	0.84
Difusa				Risco c/FR	0.89
1 0				Risco s/FR	0.76
FFRc	1	16	2	RR	1.17
	0	16	5	OR	2.50
32 7 39				valor p	0.31
Ostial				Risco c/FR	0.22
1 0				Risco s/FR	0.10
FFRc	1	4	14	RR	2.33
	0	2	19	OR	2.71
6 33 39				valor p	0.27
Masculino				Risco c/FR	0.83
1 0				Risco s/FR	0.81
FFRc	1	15	3	RR	1.03
	0	17	4	OR	1.18
32 7 39				valor p	0.85
DM				Risco c/FR	0.33
1 0				Risco s/FR	0.43
FFRc	1	6	12	RR	0.78
	0	9	12	OR	0.67
15 24 39				valor p	0.54
Dislp				Risco c/FR	0.67
1 0				Risco s/FR	0.71
FFRc	1	12	6	RR	0.93
	0	18	6	OR	0.80
27 12 39				valor p	0.75

HTA				Estatística		
1 0				Risco c/FR	0.61	
FFRc	1	11	7	18	Risco s/FR	0.57
	0	12	9	21	RR	1.07
23 16 39				OR	1.18	
				valor p	0.80	
Fumador				Risco c/FR	0.50	
1 0				Risco s/FR	0.52	
FFRc	1	9	9	18	RR	0.95
	0	11	10	21	OR	0.91
20 19 39				valor p	0.88	
EAM previo				Risco c/FR	0.44	
1 0				Risco s/FR	0.52	
FFRc	1	8	10	18	RR	0.85
	0	11	10	21	OR	0.73
19 20 39				valor p	0.62	
PCI previa				Risco c/FR	0.22	
1 0				Risco s/FR	0.29	
FFRc	1	4	14	18	RR	0.78
	0	6	15	21	OR	0.71
10 29 39				valor p	0.65	
Isquemia +				Risco c/FR	0.44	
1 0				Risco s/FR	0.38	
FFRc	1	8	10	18	RR	1.17
	0	8	13	21	OR	1.30
16 23 39				valor p	0.69	
Angina (Dor)				Risco c/FR	0.61	
1 0				Risco s/FR	0.76	
FFRc	1	11	7	18	RR	0.80
	0	16	5	21	OR	0.49
27 12 39				valor p	0.30	
FEVE -				Risco c/FR	0.39	
1 0				Risco s/FR	0.38	
FFRc	1	7	11	18	RR	1.02
	0	8	13	21	OR	1.03
15 24 39				valor p	0.96	

Anexo XV - Estatística dos casos discordantes do iFR/FFR vs fatores de risco.

Fator de Risco				Estatística	
Vaso >=3mm				Risco c/FR	0.73
				Risco s/FR	0.79
DISC	1	8	3	11	
	0	22	6	28	
				RR	0.93
				OR	0.73
				valor p	0.68
30 9 39					
Cálcio Grave				Risco c/FR	0.09
				Risco s/FR	0.18
DISC	1	1	10	11	
	0	5	23	28	
				RR	0.51
				OR	0.46
				valor p	0.49
6 6 33 39					
Difusa				Risco c/FR	0.91
				Risco s/FR	0.79
DISC	1	10	1	11	
	0	22	6	28	
				RR	1.16
				OR	2.72
				valor p	0.37
32 7 39					
Ostial				Risco c/FR	0
				Risco s/FR	0.21
DISC	1	0	11	11	
	0	6	22	28	
				RR	0
				OR	0
				valor p	0.10
6 6 33 39					
Masculino				Risco c/FR	0.91
				Risco s/FR	0.79
DISC	1	10	1	11	
	0	22	6	28	
				RR	1.16
				OR	2.72
				valor p	0.37
32 7 39					
DM				Risco c/FR	0.36
				Risco s/FR	0.39
DISC	1	4	7	11	
	0	11	17	28	
				RR	0.93
				OR	0.88
				valor p	0.87
15 24 39					
Disp				Risco c/FR	0.64
				Risco s/FR	0.71
DISC	1	7	4	11	
	0	20	8	28	
				RR	0.90
				OR	0.70
				valor p	0.64
27 12 39					

				HTA		Risco c/FR		0.55
				1	0	Risco s/FR		0.61
DISC	1	6	5	11	RR		0.90	
	0	17	11	28	OR		0.78	
				23	16	39	valor p	0.73
				Fumador		Risco c/FR		0.46
				1	0	Risco s/FR		0.54
DISC	1	5	6	11	RR		0.85	
	0	15	13	28	OR		0.72	
				20	19	39	valor p	0.65
				EAM prévio		Risco c/FR		0.27
				1	0	Risco s/FR		0.57
DISC	1	3	8	11	RR		0.48	
	0	16	12	28	OR		0.28	
				19	20	39	valor p	0.09
				PCI previa		Risco c/FR		0.09
				1	0	Risco s/FR		0.32
DISC	1	1	10	11	RR		0.28	
	0	9	19	28	OR		0.21	
				10	29	39	valor p	0.14
				Isquemia +		Risco c/FR		0.36
				1	0	Risco s/FR		0.43
DISC	1	4	7	11	RR		0.85	
	0	12	16	28	OR		0.76	
				16	23	39	valor p	0.71
				Angina (Dor)		Risco c/FR		0.73
				1	0	Risco s/FR		0.68
DISC	1	8	3	11	RR		1.07	
	0	19	9	28	OR		1.26	
				27	12	39	valor p	0.77
				FEVE -		Risco c/FR		0.27
				1	0	Risco s/FR		0.43
DISC	1	3	8	11	RR		0.64	
	0	12	16	28	OR		0.50	
				15	24	39	valor p	0.37

Anexo XVI - Estatística entre artéria avaliada e casos discordantes do iFR/FFR, falsos negativos / verdadeiros negativos e falsos positivos / verdadeiros positivos.

Artéria	Algoritmo	Valor p	Observações				
Descendente Anterior	Discordante	0.15		1	0		
			Disc	1	9	2	11
				0	16	12	28
		25	14	39			
	F- vs V-	0.27		1	0		
			F- vs V-	1	9	2	11
0				6	4	10	
	15	6	21				
F- vs V+	0.15		1	0			
		F- vs V+	1	9	2	11	
			0	10	8	18	
	19	10	29				
Artéria Circunflexa	Discordante	0.10		1	0		
			Disc	1	0	11	11
				0	6	22	28
		25	14	39			
	F- vs V-	0.02		1	0		
			F- vs V-	1	0	11	11
0				4	6	10	
	4	17	21				
F- vs V+	0.25		1	0			
		F- vs V-	1	0	11	11	
			0	2	16	18	
	2	27	29				
Coronária Direita	Discordante	0.82		1	0		
			Disc	1	2	9	11
				0	6	22	28
		8	31	39			
	F- vs V-	0.16		1	0		
			F- vs V-	1	2	9	11
0				0	10	10	
	2	19	21				
F- vs V+	0.38		1	0			
		F- vs V+	1	2	9	11	
			0	6	12	18	
	8	21	29				

Anexo XVII - Estatística Falsos Negativos / Verdadeiros Positivos vs fatores de risco.

Fator de Risco				Estatística	
Vaso >=3mm					
1 0					
F- V+	1	8	3	11	Risco c/FR 0.73 Risco s/FR 0.70 RR 1.04 OR 1.14 valor p 0.89
	0	7	3	10	
15 6 21					
Calcio Grave					
1 0					
F- V+	1	1	10	11	Risco c/FR 0.09 Risco s/FR 0.30 RR 0.30 OR 0.23 valor p 0.22
	0	3	7	10	
4 17 21					
Difusa					
1 0					
F- V+	1	10	1	11	Risco c/FR 0.90 Risco s/FR 0.80 RR 1.36 OR 2.5 valor p 0.48
	0	8	2	10	
18 3 21					
Ostial					
1 0					
F- V+	1	0	11	11	Risco c/FR 0 Risco s/FR 0.40 RR 0 OR 0 valor p 0.02
	0	4	6	10	
4 17 21					
Masculino					
1 0					
F- V+	1	10	1	11	Risco c/FR 0.91 Risco s/FR 0.70 RR 1.30 OR 4.29 valor p 0.22
	0	7	3	10	
17 4 21					
DM					
1 0					
F- V+	1	4	7	11	Risco c/FR 0.36 Risco s/FR 0.40 RR 0.90 OR 0.85 valor p 0.86
	0	4	6	10	
8 13 21					
Disp					
1 0					
F- V+	1	7	4	11	Risco c/FR 0.64 Risco s/FR 0.80 RR 0.80 OR 0.43 valor p 0.41
	0	8	2	10	
15 6 21					

				HTA			
				1 0			
F- V+	1	6	5	11	Risco c/FR 0.55 Risco s/FR 0.60 RR 0.90 OR 0.80 valor p 0.80		
	0	6	4	10			
12 9 21							
				Fumador			
				1 0			
F- V+	1	5	6	11	Risco c/FR 0.46 Risco s/FR 0.50 RR 0.90 OR 0.83 valor p 0.83		
	0	5	5	10			
10 11 21							
				EAM previo			
				1 0			
F- V+	1	3	8	11	Risco c/FR 0.27 Risco s/FR 0.50 RR 0.55 OR 0.38 valor p 0.28		
	0	5	5	10			
8 13 21							
				PCI previa			
				1 0			
F- V+	1	1	10	11	Risco c/FR 0.09 Risco s/FR 0.30 RR 0.30 OR 0.23 valor p 0.22		
	0	3	7	10			
4 17 21							
				Isquemia +			
				1 0			
F- V+	1	4	7	11	Risco c/FR 0.36 Risco s/FR 0.60 RR 0.61 OR 0.38 valor p 0.29		
	0	6	4	10			
10 11 21							
				Angina (Dor)			
				1 0			
F- V+	1	8	3	11	Risco c/FR 0.73 Risco s/FR 0.60 RR 1.21 OR 1.79 valor p 0.54		
	0	6	4	10			
14 7 21							
				FEVE -			
				1 0			
F- V+	1	3	8	11	Risco c/FR 0.28 Risco s/FR 0.40 RR 0.67 OR 0.56 valor p 0.54		
	0	4	6	10			
7 14 21							

Anexo XVIII - Estatística Falsos Negativos / Verdadeiros Negativos vs fatores de risco.

Fator de Risco				Estatística																	
Vaso >=3mm				Risco c/FR	0.73																
				Risco s/FR	0.83																
				RR	0.87																
				OR	0.53																
				valor p	0.49																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>8</td><td>3</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>15</td><td>3</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>23</td><td>6</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	8	3	11	V-	15	3	18		23	6	29		
	1	0																			
F-	8	3	11																		
V-	15	3	18																		
	23	6	29																		
Calcio Grave				Risco c/FR	0.09																
				Risco s/FR	0.11																
				RR	0.82																
				OR	0.80																
				valor p	0.86																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>1</td><td>10</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>2</td><td>16</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>3</td><td>26</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	1	10	11	V-	2	16	18		3	26	29		
	1	0																			
F-	1	10	11																		
V-	2	16	18																		
	3	26	29																		
Difusa				Risco c/FR	0.91																
				Risco s/FR	0.78																
				RR	1.17																
				OR	2.86																
				valor p	0.36																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>10</td><td>1</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>14</td><td>4</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>24</td><td>5</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	10	1	11	V-	14	4	18		24	5	29		
	1	0																			
F-	10	1	11																		
V-	14	4	18																		
	24	5	29																		
Ostial				Risco c/FR	0																
				Risco s/FR	0.11																
				RR	0																
				OR	0																
				valor p	0.25																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>0</td><td>11</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>2</td><td>16</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>2</td><td>27</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	0	11	11	V-	2	16	18		2	27	29		
	1	0																			
F-	0	11	11																		
V-	2	16	18																		
	2	27	29																		
Masculino				Risco c/FR	0.91																
				Risco s/FR	0.83																
				RR	1.09																
				OR	2																
				valor p	0.57																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>10</td><td>1</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>15</td><td>3</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>25</td><td>4</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	10	1	11	V-	15	3	18		25	4	29		
	1	0																			
F-	10	1	11																		
V-	15	3	18																		
	25	4	29																		
DM				Risco c/FR	0.36																
				Risco s/FR	0.39																
				RR	0.94																
				OR	0.90																
				valor p	0.89																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>4</td><td>7</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>7</td><td>11</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>11</td><td>18</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	4	7	11	V-	7	11	18		11	18	29		
	1	0																			
F-	4	7	11																		
V-	7	11	18																		
	11	18	29																		
Dislp				Risco c/FR	0.64																
				Risco s/FR	0.67																
				RR	0.95																
				OR	0.88																
				valor p	0.87																
<table border="1"> <tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>F-</td><td>7</td><td>4</td><td>11</td></tr> <tr><td>V-</td><td>12</td><td>6</td><td>18</td></tr> <tr><td></td><td>19</td><td>10</td><td>29</td></tr> </table>					1	0		F-	7	4	11	V-	12	6	18		19	10	29		
	1	0																			
F-	7	4	11																		
V-	12	6	18																		
	19	10	29																		

				HTA		Risco c/FR		0.55								
				1	0	Risco s/FR		0.61								
				6	5	RR		0.89								
				11	7	OR		0.76								
				17	12	valor p		0.73								
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															
				Fumador		Risco c/FR	0.46									
				1	0	Risco s/FR	0.56									
				3	6	RR	0.82									
				10	8	OR	0.67									
				15	14	valor p	0.60									
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															
				EAM previo		Risco c/FR	0.27									
				1	0	Risco s/FR	0.61									
				3	8	RR	0.47									
				11	7	OR	0.38									
				14	15	valor p	0.08									
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															
				PCI previa		Risco c/FR	0.09									
				1	0	Risco s/FR	0.33									
				1	10	RR	0.27									
				6	12	OR	0.20									
				7	22	valor p	0.13									
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															
				Isquemia +		Risco c/FR	0.36									
				1	0	Risco s/FR	0.33									
				4	7	RR	1.09									
				6	12	OR	1.14									
				10	19	valor p	0.87									
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															
				Angina (Dor)		Risco c/FR	0.72									
				1	0	Risco s/FR	0.72									
				8	3	RR	1.01									
				13	5	OR	1.03									
				21	8	valor p	0.98									
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															
				FEVE -		Risco c/FR	0.27									
				1	0	Risco s/FR	0.44									
				3	8	RR	0.61									
				8	10	OR	0.47									
				11	18	valor p	0.36									
<table border="1"> <tr><td>F-</td><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>V-</td><td>0</td><td></td><td></td></tr> </table>				F-	1			V-	0							
F-	1															
V-	0															

Anexo XIX – Comparação da idade média entre Falsos Negativos/Verdadeiros Positivos do iFR/FFR.

Group Statistics					
	FNVP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	,00	10	64,60	11,872	3,754
	1,00	11	66,82	9,527	2,872

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower		Upper
Idade	Equal variances assumed	,817	,377	-,474	19	,641	-2,218	4,676	-12,005	7,569
	Equal variances not assumed			-,469	17,290	,645	-2,218	4,727	-12,179	7,742

Nota: Normalidade dos grupos e a igualdade da variância

Anexo XX - Comparação da idade média entre Falsos Negativos/Verdadeiros Negativos do iFR/FFR.

Group Statistics					
	FNVN	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Idade	,00	18	61,00	12,495	2,945
	1,00	11	66,82	9,527	2,872

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower		Upper
Idade	Equal variances assumed	,777	,386	-1,324	27	,197	-5,818	4,396	-14,837	3,201
	Equal variances not assumed			-1,414	25,499	,169	-5,818	4,114	-14,283	2,646

Nota: Normalidade dos grupos e a igualdade da variância