

TESE DE DOUTORADO

**Associação entre imagem cardiovascular, reserva de fluxo fracionada e
inflamação em pacientes com estenoses coronarianas moderadas**

Luiz Carlos Corsetti Bergoli

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Associação entre imagem cardiovascular, fluxo
coronariano e inflamação em pacientes com estenoses
coronarianas moderadas**

Aluno: Luiz Carlos Corsetti Bergoli

Orientador: Prof. Dr Marco Vugman Wainstein

*Tese submetida como requisito para obtenção do
GRAU DE DOUTOR ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul*

Porto Alegre, dezembro de 2020

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

BERGOLI, LUIZ CARLOS

Associação entre imagem cardiovascular, reserva de fluxo fracionada e inflamação em pacientes com estenoses coronarianas moderadas / LUIZ CARLOS BERGOLI. -- 2020.

87 f.

Orientador: Marco Wainstein.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Cardiopatia isquêmica . 2. relação neutrófilo-linfócito . 3. Reserva de Fluxo Fracionada . 4. Escore de Cálcio coronariano . 5. Perfusão Miocárdica por Tomografia Computadorizada. I. Wainstein, Marco, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À minha amada esposa Gabriela, que sempre esteve ao meu lado e incentivou em todas as etapas da minha formação. Te amo!

À minha família, em especial aos meus pais, irmãos e afilhado, que são a base de todas as conquistas e me proporcionaram todas as condições para atingir meus objetivos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marco Wainstein, grande amigo, por quem tenho profunda admiração e um dos grandes responsáveis pelo amor que tenho à cardiologia intervencionista.

À banca examinadora, Prof. Dr. Ruy Silveira Moraes Filho, Dr. Paulo Roberto Schwartzman e Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, pela disponibilidade e pela oportunidade de discutir nosso trabalho com profissionais de excelência.

Ao amigo e colega Dr. Gustavo Neves de Araújo, que foi fundamental para realização deste projeto, com seu reconhecido “know-how” em pesquisa.

Ao amigo, ex-bolsista e futuro colega Dr. Guilherme Pinheiro Machado pela sua ajuda incansável, especialmente nesta fase final.

Aos colegas de cardiologia intervencionista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo excelente convívio e pela oportunidade de trabalhar com profissionais exemplares.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por me proporcionarem condições de prestar assistência médica em altíssima qualidade e oportunizar a realização da pós-graduação nesta renomada instituição.

Aos pacientes que depositaram sua confiança em nós, médicos e pesquisadores.

SUMÁRIO

Abreviaturas	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. BASE TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA/ ISQUEMIA e ANATOMIA CORONARIANAS	12
2.2 RESERVA DE FLUXO FRACIONADA (FFR)	16
2.3 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA (TCC)	20
2.4 ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO (ECC)	23
2.5 O PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA ATEROSCLEROSE E A RELAÇÃO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO (NLR).....	25
2.6 PERFUSÃO MIOCÁRDICA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PMTC)	28
3. JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA	35
4. OBJETIVOS.....	37
4.1 Objetivo Principal	37
4.2 Objetivos Secundários.....	37
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
6. REFERENCIAS.....	40
7. PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL.....	56
8. SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL.....	62
ANEXOS I Ficha de registro e seguimento clínico TCC-P vs. FFR.....	85
ANEXO II TCLE - AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA	87

Abreviaturas:

ACTC – angiografia coronariana por tomografia computadorizada

CATE – cinecoronariografia

CPM- cintilografia de perfusão miocárdica

DAC – doença arterial coronariana

ECC- escore de cálcio coronariano

ECAM- eventos cardiovasculares adversos maiores

FFR – reserva de fluxo fracionada

FFR-TC – reserva de fluxo fracionada derivada da tomografia computadorizada

IAM- infarto agudo do miocárdio

ICP- intervenção coronária percutânea

NLR - relação neutrófilo-linfócito

PET- Tomografia por Emissão de Pósitrons

PMTC- Perfusão miocárdica por tomografia computadorizada

RMC- Ressonância Magnética Cardíaca

SCA- síndrome coronariana aguda

TC- tomografia computadorizada

TCC- tomografia computadorizada cardíaca

RESUMO

A utilização de métodos diagnósticos menos invasivos e com ótima acurácia é de grande utilidade no manejo da doença arterial coronariana, especialmente para a avaliação de lesões coronárias moderadas (estenoses com obstrução luminal entre 40-70%). A reserva de fluxo fracionada (FFR) como estratégia padrão para avaliação fisiológica das estenoses moderadas é um procedimento invasivo e oneroso, enquanto a evolução da tomografia computadorizada (TC) cardíaca permite avaliações não invasivas, tanto para diagnóstico de doença aterosclerótica como identificação de isquemia coronariana. A identificação de indivíduos com maior vulnerabilidade clínica para eventos cardiovasculares assim como a associação entre marcadores de risco inflamatórios e achados de imagem cardiovascular podem selecionar candidatos a terapêuticas preventivas mais agressivas.

O objetivo do nosso estudo é avaliar o papel da tomografia computadorizada cardíaca como alternativa não invasiva (TC perfusional) ao FFR em pacientes com estenoses coronarianas moderadas em nosso centro. Adicionalmente, pretendemos avaliar a associação entre dois marcadores conhecidos de aterosclerose: o escore de cálcio coronariano avaliado pela TC e a relação neutrófilo-linfócito (NLR).

palavras-chave: cardiopatia isquêmica; relação neutrófilo-linfócito; reserva de fluxo fracionada; escore de cálcio coronariano; perfusão miocárdica por tomografia computadorizada.

ABSTRACT

The use of less invasive diagnostic methods with excellent accuracy represents great utility in the management of coronary artery disease, especially in the evaluation of moderate coronary lesions. Fractional flow reserve (FFR) as a standard strategy for physiological evaluation of moderate stenosis is an invasive and costly procedure, while the evolution of multi-slice cardiac computed tomography (CT) allows noninvasive evaluations, both for the diagnosis of atherosclerotic disease and identification of coronary ischemia. The identification of individuals with greater clinical vulnerability to cardiovascular events as well as the association between inflammatory risk markers and cardiovascular imaging findings may select candidates for more aggressive preventive therapies.

The aim of our study is to evaluate the role of cardiac computed tomography as a noninvasive alternative (perfusion CT) to FFR in patients with moderate coronary stenosis in our center. Additionally, we intend to associate two known markers of atherosclerosis: the coronary calcium score evaluated by CT and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR).

Keywords: coronary artery disease; neutrophil-lymphocyte ratio; fractional flow reserve; coronary calcium score; perfusional computed tomography

1. INTRODUÇÃO

Tomografia computadorizada cardíaca (TCC) se consolidou nos últimos anos como uma importante ferramenta para avaliação de pacientes com suspeita de doença arterial coronariana (DAC). A TCC pode fornecer informações sobre anatomia e perfusão coronariana em um mesmo exame, o que potencialmente proporciona tanto decisão sobre estratégia terapêutica quanto informação prognóstica sobre o paciente.

Angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) exclui de forma significativa a presença de estenoses coronarianas, com uma alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo^{1,2}. Por outro lado, a especificidade e valor preditivo positivo deste exame são menores, particularmente ao se avaliar graus moderados de estenose luminal³. Além disso, artefatos de movimento e calcificação coronariana significativa prejudicam a acurácia diagnóstica do exame⁴. Nos últimos anos, demonstrou-se que a TCC também pode avaliar a perfusão coronariana sob estresse (perfusão miocárdica por TC ou PMTC) e detectar defeitos perfusionais relacionados à doença coronariana aterosclerótica⁵. Devido ao fato de haver uma relação conhecida entre estenose luminal e isquemia, a detecção de um defeito de perfusão miocárdica (informação funcional) em um território suprido por uma artéria coronariana estenótica (informação anatômica) poderia aumentar a acurácia diagnóstica da TCC. De um ponto de vista clínico, é indispensável identificar estenoses hemodinamicamente significativas, pois seu tratamento reduz desfechos^{6,7}.

Tradicionalmente, informações morfológicas e funcionais coronarianas podiam ser obtidas no mesmo exame somente de forma invasiva, através de angiografia coronariana e “Fractional Flow Reserve” ou Reserva de Fluxo Fracionada (FFR), este último considerado o padrão ouro na prática para avaliação da repercussão funcional de

uma estenose coronariana. Aproximadamente um terço das lesões angiograficamente significativas têm um FFR de 0,80 ou mais, o que não indica isquemia. Por outro lado, em indivíduos com lesões angiograficamente moderadas (estenose de 40 a 70%), aproximadamente um terço têm lesões funcionalmente significativas^{8,9}.

Vários estudos compararam PMTC com angiografia coronariana e mostraram resultados promissores do método, mas eles apresentavam metodologias diferentes, além de não utilizar para comparação o padrão ouro (FFR)¹⁰⁻¹². Apenas recentemente alguns estudos compararam PMTC com FFR, demonstrando boa a moderada acurácia diagnóstica¹³⁻¹⁵.

O escore de cálcio coronariano (ECC), exame também realizado através de um tomógrafo, já mostrou ter boa correlação com DAC^{16,17}. O ECC é mais comumente calculado usando o escore de Agatston e é utilizado para melhor predizer a presença de doença arterial coronariana obstrutiva independente dos tradicionais marcadores clínicos¹⁸. Investigações atuais mostraram que a calcificação da placa tem um curso dinâmico que está intimamente relacionado com a magnitude da inflamação vascular. Há uma extensa literatura sobre marcadores inflamatórios em DAC. Alguns deles apresentam boa correlação com a presença e gravidade da DAC, bem como o grau de instabilidade da placa, predispondo o paciente a eventos isquêmicos agudos. Mieloperoxidase (MPO)¹⁹⁻²¹, Endotelina²², CD40L^{23,24}, Interleucina-6^{25,26}, proteína C-reativa^{26,27} e NLR (relação neutrófilo-linfócito) são alguns desses marcadores^{28,29}. O NLR tem a vantagem de ser simples, de baixo custo e facilmente disponível.

2. BASE TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA

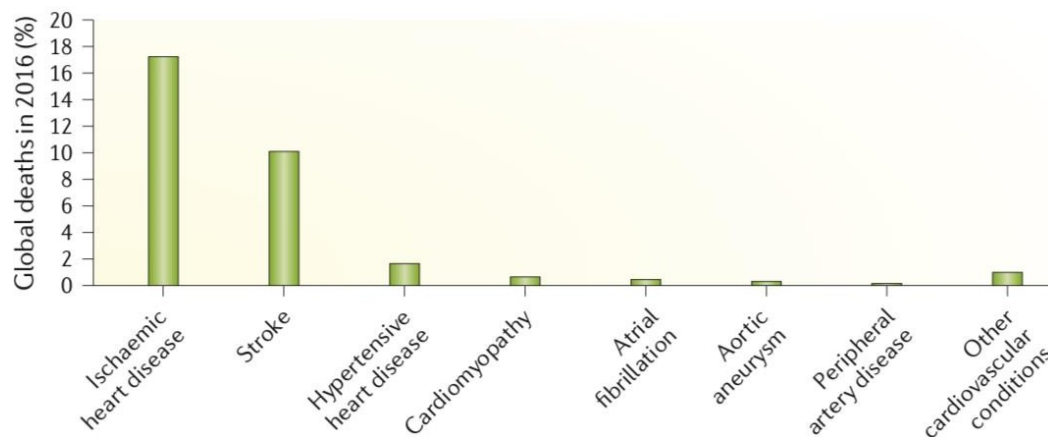
2.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA/ ISQUEMIA e ANATOMIA CORONARIANAS

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e responsáveis por 30% das mortes no mundo a cada ano, gerando importante impacto social e econômico. Em nosso país, correspondem a aproximadamente 8% do custo total da saúde, valor que vem aumentando ano a ano em paralelo com o envelhecimento da população³⁰.

As medidas de prevenção representam papel fundamental na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular e devem ser o foco principal das políticas de saúde pública. O objetivo terapêutico na doença arterial coronariana é a redução da taxa de eventos isquêmicos, como infarto agudo do miocárdio, redução de mortalidade além de melhora da capacidade funcional e qualidade de vida. Avaliação de isquemia miocárdica é de extrema importância na doença arterial coronariana (DAC) estável, uma vez que sua presença está associada a piores desfechos cardiovasculares³¹.

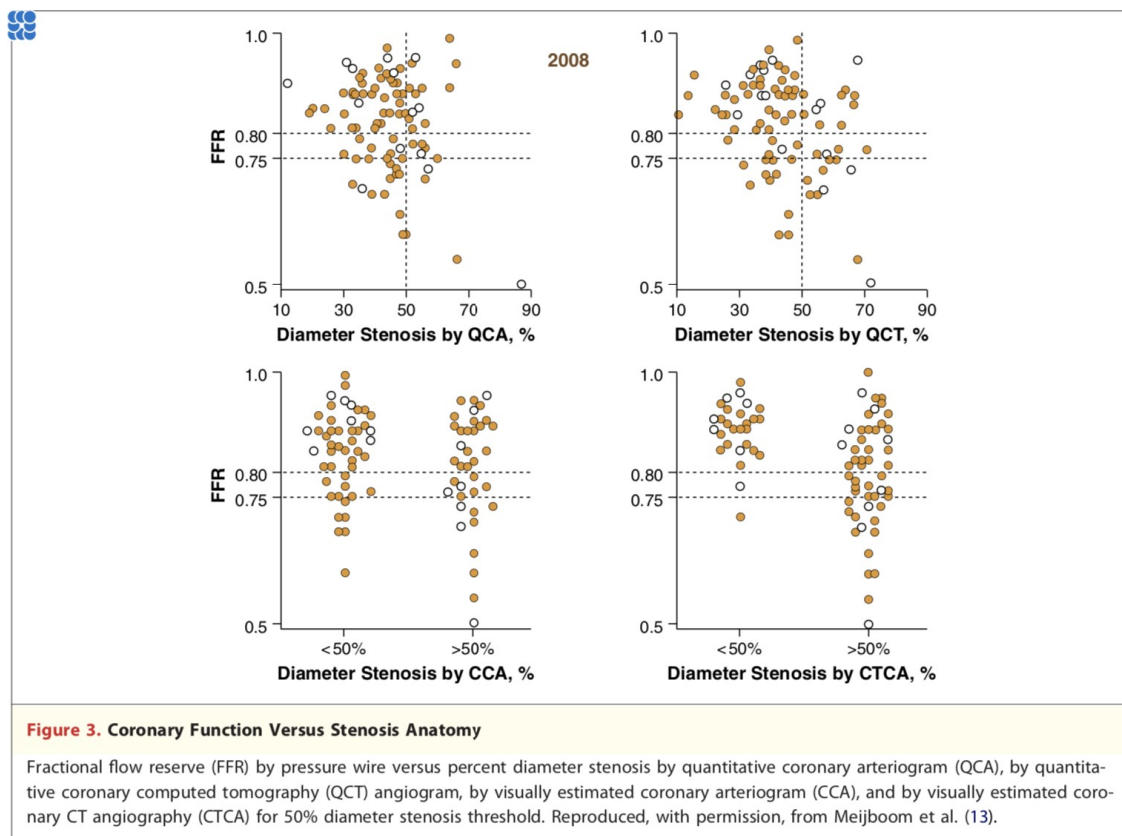
A realização de testes de estresse representa a abordagem mais utilizada atualmente no cenário de doença arterial coronariana e as diretrizes recomendam sua utilização seja para estratificação de risco ou identificação de indivíduos com maior probabilidade de DAC antes da avaliação coronariana invasiva³². Estes exames funcionais demonstram evidências fisiológicas de estenoses coronarianas significativas através da redução do fluxo de reserva coronariano demonstrada por defeitos de perfusão miocárdica. Atualmente, a avaliação de isquemia miocárdica é factível por meio de estudos de FFR (reserva de fluxo coronariano pelo cateterismo) ou por métodos não invasivos, como a perfusão miocárdica pela ressonância magnética cardíaca, ecocardiograma com estresse, cintilografia de perfusão miocárdica com estresse (CPM),

Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e, mais recentemente o FFR-CT que é a avaliação da reserva de fluxo coronariano através da tomografia computadorizada.



The contribution of cardiovascular diseases to the global burden of death in 2016. Data from the [Global Burden of Disease](#).

Embora o grau de estenose de determinado vaso coronariano possa predizer parcialmente a presença ou ausência de isquemia em um dado território, a associação entre anatomia coronariana e isquemia é pobre^{33,34}. Como exemplo, há mais de uma década, Meijboom *et al.* avaliaram 89 estenoses e demonstraram fraca correlação entre medidas anatômicas como angiografia coronariana quantitativa (QCA) ou angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) e avaliação funcional através de FFR (método padrão para comparação)³⁴.



Uma vez que cerca de 40% dos pacientes sem DAC conhecida encaminhados para cinecoronariografia (CATE) apresentam doença não obstrutiva, a busca por técnicas com melhor acurácia para avaliação coronariana não invasiva é justificada^{35,36} Observa-se no registro americano NCDR que apenas 44% dos pacientes encaminhados para CATE após isquemia miocárdica documentada em exame de imagem com estresse (CPM) apresentavam DAC obstrutiva. Em comparação, 70% dos indivíduos encaminhados após angiografia por TC alterada apresentavam obstrução coronariana³⁷. Desse modo, o método diagnóstico coronariano ideal deve permitir a avaliação da carga aterosclerótica e do grau de obstrução luminal assim como determinar a repercussão fisiológica de determinada estenose, através da aferição da presença e extensão de isquemia.

Há anos discute-se, e provavelmente este debate seguirá ainda por longo tempo, qual seria a melhor abordagem inicial no paciente em investigação de doença arterial coronariana: avaliação anatômica não invasiva ou avaliação funcional? Nesse sentido,

além de considerar as características específicas de cada paciente, como a probabilidade clínica de DAC, a interpretabilidade do eletrocardiograma (ECG) e a capacidade de exercício, algumas questões relacionadas ao objetivo do teste inicial devem ser esclarecidas, como: o objetivo do teste é descartar DAC obstrutiva, prever o prognóstico e / ou buscar uma ferramenta que ofereça uma avaliação mais racional dos benefícios e riscos potenciais da revascularização (tomada de decisão).

Em relação aos custos, de acordo com dados PROMISE (centros dos EUA) a ACTC e os testes funcionais têm custos semelhantes aos 3 anos de acompanhamento. Por outro lado, estudos europeus sugerem que a ACTC pode ser uma estratégia mais econômica^{38,39}.

Mas qual a importância da investigação e identificação de isquemia miocárdica?

A isquemia miocárdica ocorre quando o suprimento de oxigênio miocárdico no nível celular ou tecidual é insuficiente para manter as demandas metabólicas do miocárdio. Idealmente, um teste diagnóstico “padrão ouro” que pudesse quantificar e medir com segurança a oxigenação, ou a falta dela, por massa de miocárdio em repouso e / ou condições hiperêmicas padronizaria a definição de isquemia. Até recentemente, a relevância clínica da isquemia miocárdica não era contestada, e a maioria das decisões clínicas estava intimamente relacionada à presença, extensão e distribuição de isquemia induzível. De fato, a isquemia induzida pelo estresse é amplamente utilizada como substituta do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em pacientes com DAC estável suspeita e estabelecida e geralmente justifica o uso de revascularização do miocárdio, mesmo em pacientes assintomáticos^{40,41}. No entanto, a associação entre isquemia miocárdica e eventos cardiovasculares não implica causa-efeito: quase 70% dos eventos trombóticos agudos surgem de lesões angiograficamente leves (não provocam isquemia miocárdica em testes funcionais) e aproximadamente metade dos infartos

agudos do miocárdio (IAM) ocorre em pacientes sem histórico de sintomas anteriores⁴²⁻⁴⁵.

Embora a estratégia de revascularização coronariana guiada por isquemia melhore sintomas anginosos e qualidade de vida assim como reduz a taxa de IAM espontâneo (não relacionados ao procedimento), ela tem falhado na redução da mortalidade, conforme recentemente demonstrado no estudo ISCHEMIA⁴⁶. Algumas considerações sobre o ISCHEMIA, como redução em 35% da amostra inicialmente calculada, taxa de eventos menor que esperada e seguimento médio relativamente curto (3,2 anos), recomendam cautela na interpretação dos resultados principais.

De qualquer forma, angiografia invasiva e revascularização coronariana apresentam maior probabilidade de serem adequadamente realizados em pacientes que recebem um diagnóstico correto de doença coronariana; estes, por sua vez, têm maior probabilidade de receber medidas preventivas e podem ter maior motivação para implementar modificações no estilo de vida saudável. Portanto, a racionalização dos métodos diagnósticos para detecção precoce da doença e o planejamento terapêutico direcionado para cada paciente segue sendo de extremo valor.

2.2 RESERVA DE FLUXO FRACIONADA (FFR)

Desde a sua criação, no final dos anos 50, a angiografia coronariana invasiva tem sido o padrão-ouro para definir a anatomia coronariana e serviu como marcador da presença de isquemia⁴⁷. Tradicionalmente, uma estenose coronária > 70% é considerada significativa e capaz de provocar isquemia. Esse valor de 70% foi derivado de estudos com animais realizados na década de 1970 por Gould *et al.* quando a reserva de fluxo coronariano (CFR), uma medida do aumento do fluxo sanguíneo em resposta às necessidades metabólicas, foi definida inicialmente⁴⁸.

Existem inúmeras limitações com o uso de angiografia e estenose anatômica (em percentual, como usualmente realizado) como substituto da isquemia. A primeira reside no fato de que a angiografia é uma representação bidimensional de uma estrutura tridimensional. Portanto, para melhor avaliação de determinada lesão, devem ser obtidas pelo menos 2 projeções ortogonais. Mesmo nas melhores circunstâncias, existem inúmeras variáveis, como comprimento da lesão, excentricidade das lesões ou vasos que encurtam e/ou se sobrepõem, o que pode levar a uma avaliação inadequada da estrutura anatômica⁴⁷. Outra limitação da angiografia (em comparação com o ultrassom intracoronário por exemplo) é que a angiografia faz apenas uma avaliação do lúmen arterial sem considerar o grau de placa e o remodelamento positivo que a estenose induz. A limitação, portanto, não é necessariamente da anatomia como desfecho emprestado de ECAM e sim do método utilizado para avaliar a anatomia (angiografia)⁴⁹.

Vale ressaltar que a avaliação da percentagem de estenose requer o uso de um segmento de referência "normal", e este muitas vezes é de difícil definição, pois o vaso pode estar difusamente doente, levando a uma subestimação da doença^{48,50,51}. Diversos estudos demonstram claramente que o percentual de estenose tem apenas impacto modesto no fluxo sanguíneo miocárdio e na presença de isquemia^{48,52,53}.

Nos últimos 25 anos, medidas fisiológicas obtidas durante procedimentos invasivos têm sido propostas para orientar a revascularização coronariana^{54,55}. Os trabalhos iniciais utilizaram diferentes métodos para obtenção da pressão e fluxo coronariano para determinação da repercussão funcional de uma estenose, porém a reserva de fluxo fracionado (FFR) se tornou amplamente utilizada em grande parte devido à sua simplicidade técnica e justificada após a publicação de grandes ensaios clínicos^{8,9}. FFR é definido como o fluxo sanguíneo máximo para o miocárdio alcançado na presença de uma estenose em comparação com o fluxo sanguíneo máximo teórico possível na

ausência da estenose. Pode ser facilmente medido durante a angiografia coronária, calculando a razão de pressão coronária distal medida com um fio-guia de pressão coronária a pressão aórtica medida simultaneamente com o cateter guia. A FFR em uma artéria coronária normal é igual a 1,0. Um valor de FFR igual ou inferior a 0,80 identifica estenoses coronárias causadoras de isquemia com uma precisão de mais de 90%⁵⁶. As informações fornecidas pela FFR são semelhantes às obtidas com os estudos de perfusão do miocárdio, mas são mais específicas e têm melhor resolução espacial, porque cada artéria ou segmento é analisado separadamente, e o mascaramento de uma área isquêmica por outra zona, mais severamente isquêmica, é evitado⁵⁷.

Os estudos iniciais utilizando FFR avaliaram a segurança do adiamento da intervenção coronária percutânea (ICP). O estudo DEFER demonstrou que a ICP pode ser deferida com segurança com base em uma FFR não significativa. Após 15 anos de seguimento, a taxa de infarto do miocárdio foi significativamente menor no grupo submetido a estratégia conservadora (2,2%) comparados aos pacientes submetidos à revascularização (10%)⁵⁸. Somente a partir de 2009 o FFR tornou-se amplamente difundido após a publicação dos estudos FAME 1 e 2, com grande impacto clínico. No estudo FAME⁸, os autores demonstraram que ICP guiada por FFR foi associada a redução de eventos adversos em 1 ano e custos reduzidos quando comparado à ICP não guiada por FFR. Já no estudo FAME 2, os pesquisadores demonstraram que a ICP guiada por FFR mais terapia medicamentosa, comparada à terapia medicamentosa isolada, reduziu desfechos principalmente às custas de redução da revascularização urgente. Ressalta-se que pacientes sem evidência de isquemia tiveram resultados favoráveis sem ICP⁵⁹.

Apesar das evidências e orientações claras de diretrizes acerca do uso do FFR em determinadas situações, muitos cardiologistas intervencionistas mantem sua prática de definir conduta baseada apenas na avaliação visual da gravidade da estenose.

Provavelmente, vários fatores influenciam os padrões de decisão, incluindo diferenças na disponibilidade de equipamentos, políticas de reembolso e outras considerações financeiras. Além disso, preocupações com possíveis complicações e incerteza sobre o desempenho ideal e a interpretação das medidas do FFR, particularmente em situações complexas, como doença multiarterial, estenoses de tronco de coronária esquerda, estenoses sequenciais ou em pacientes com enxertos aorto-coronarianos. Em locais em que há falta de recursos (especialmente em países subdesenvolvidos), a realização do FFR também é infrequente, apesar de haver evidência de que a realização do método é custo-efetiva⁶⁰. O uso do FFR demonstrou reduzir a quantidade de stents implantados ao selecionar, dentre as lesões angiograficamente significativas, somente aquelas com repercussão fisiológica. Ao diminuir o número de lesões abordadas, stents e a necessidade de revascularização da lesão-alvo, os pacientes são submetidos a um tratamento de primeira linha sem elevar os custos relacionados ao procedimento.

Instantaneous wave-free ratio (iFR) consiste em nova abordagem para avaliação funcional de determinada estenose coronariana, porém realizada em repouso, ou seja, sem necessidade de vasodilatador pra indução de hiperemia máxima. No caso do FFR, o estabelecimento da hiperemia mediada por adenosina é demorada, apresenta custos adicionais, altera a hemodinâmica sistêmica e causa efeitos colaterais desagradáveis, como distúrbios de condução do nó atrioventricular, desconforto torácico, náusea, dispneia, tontura, rubor e cefaleia. iFR é definida como relação entre pressão distal e proximal coronariana durante período da diástole chamado “wave-free period”, quando a resistência microvascular é mínima e estável e existe uma relação linear entre a pressão distal e a velocidade do fluxo⁶¹. Dois estudos randomizados de não inferioridade em pacientes de baixo risco avaliaram desfechos clínicos em pacientes com DAC estável ou instável e com uma ou mais lesões com indicação de avaliação funcional^{62,63}. Em ambos

os estudos, os pontos de corte para iFR e FFR foram de 0,89 e 0,80, respectivamente. No estudo iFR SWEDHEART⁶², 2037 pacientes foram randomizados para FFR ou iFR. O desfecho primário, composto de morte por qualquer causa, IAM não fatal ou revascularização não planejada em 12 meses ocorreu em igual frequência. De forma similar, o estudo DEFINE-FLAIR⁶³, que incluiu 2492 pacientes, avaliou desfechos semelhantes em 1 ano e também não demonstrou diferença.

2.3 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CARDÍACA (TCC)

Com a evolução da Tomografia Computadorizada (TC) nos últimos 20 anos, passou a ser possível sua utilização na avaliação da anatomia coronariana assim como na função e estrutura cardíaca.

Embora a cinecoronariografia continue sendo o padrão-ouro no diagnóstico de doença arterial coronariana, é um método invasivo e apresenta os riscos inerentes ao procedimento. A Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada (ACTC) tornou-se uma alternativa não invasiva viável, além de fornecer um meio mais rápido e possivelmente mais econômico de avaliar pacientes com suspeita baixa a intermediária de DAC. As artérias coronárias epicárdicas são estruturas móveis que normalmente têm milímetros de diâmetro. Por esse motivo, a ACTC requer uma boa resolução espacial e temporal para obtenção de exame adequado. A resolução espacial refere-se à menor distância através da qual dois pontos podem ser diferenciados, enquanto a resolução temporal refere-se à rapidez com que as imagens de uma estrutura móvel podem ser adquiridas. Começando com a disponibilidade de sistemas de TC com múltiplos detectores de 64 canais (64-TCMD), e agora com tecnologias ainda mais modernas, a ACTC alcançou a resolução temporal e espacial para poder definir o lúmen de segmentos mesmo distais da árvore coronariana.

Os ensaios PROMISE e SCOT-HEART compararam os resultados clínicos do manejo de pacientes sintomáticos estáveis com ACTC (anatomia) versus avaliação padrão (funcional). O estudo PROMISE randomizou cerca de 10 mil pacientes sintomáticos e comparou estratégia de avaliação anatômico inicial com ACTC versus teste funcional. Neste estudo publicado em 2015, com seguimento médio inferior a 2 anos, embora os desfechos clínicos tenham sido semelhantes, a ACTC permitiu um rendimento diagnóstico significativamente melhor, levando a mais CATE, mas com taxas significativamente mais baixas de encontrar lesões não significativas⁶⁴.

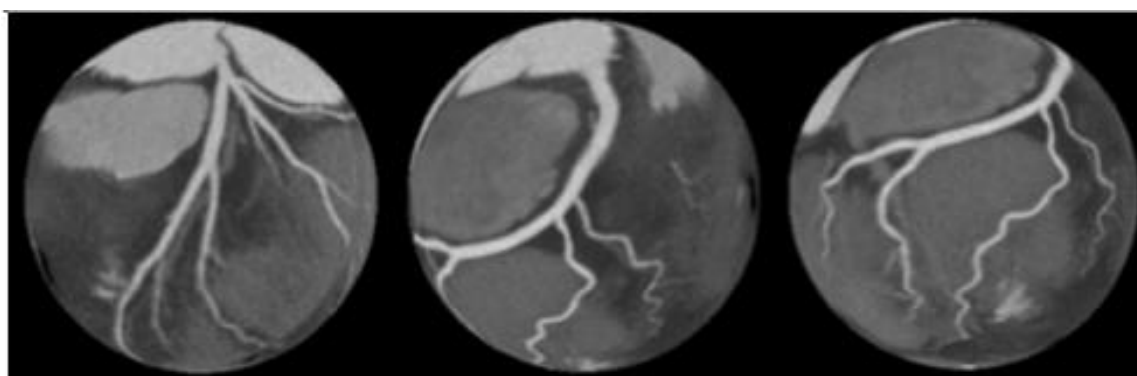
Recentemente foi publicado o seguimento de 5 anos do estudo SCOT-HEART. Este importante ensaio clínico randomizou 4146 pacientes com dor torácica estável para avaliação anatômica com ACTC mais terapia padrão versus terapia padrão isolada.

Observou-se, após acompanhamento médio de 4,8 anos, redução significativa da taxa de eventos duros (morte por doença coronariana ou infarto do miocárdio não fatal) no grupo ACTC em comparação ao grupo terapia padrão isolada. Apesar das taxas de angiografia coronária invasiva e revascularização coronariana maiores no grupo ACTC do que no grupo padrão nos primeiros meses de acompanhamento, após 5 anos de seguimento ambos os procedimentos não apresentaram diferença significativa. É importante notar que uso da ACTC resultou em diagnósticos mais corretos de doença cardíaca coronária do que o grupo padrão, e isso, por sua vez, levou ao melhor direcionamento de terapias (estatina e antiagregantes plaquetários), resultando em menos eventos clínicos no grupo ACTC^{65,66}.

Diversos estudos têm demonstrado que a ACTC é importante ferramenta na avaliação da dor torácica aguda, especialmente nos pacientes de baixo a intermediário risco⁶⁷⁻⁷⁰. É procedimento seguro para o diagnóstico de síndrome coronariana aguda, podendo reduzir o tempo de seguimento intra-hospitalar e contribuir para a redução dos

custos. No Estudo ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction by Cardiac Computed Tomography II) a duração da permanência hospitalar foi significativamente menor nos pacientes estratificados pela ACTC quando comparado ao grupo submetido à avaliação convencional ($23,2 \pm 37$ horas vs. $30,8 \pm 28$ horas). Houve também aumento significativo do percentual dos que receberam alta diretamente da unidade de emergência, no grupo estratificado pelo método ($46,7\%$ vs. $12,4\%$ $p < 0,001$), a despeito do custo mais elevado associado à realização da ACTC e de maior tendência ao encaminhamento para cateterismo e revascularizações⁷¹.

Angiografia coronariana por TC tem demonstrado alta sensibilidade e valor preditivo negativo para excluir DAC significativa e apresenta maior utilidade em situações com baixa probabilidade pré-teste. (figura abaixo)



Angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) realizada em paciente feminina de 60 anos que apresentou taquicardia ventricular e dispnéia em teste de estresse. ACTC dentro da normalidade, excluindo doença coronariana obstrutiva.

revascularização^{34,72,73}. A avaliação anatômica por ACTC determina grau de obstrução intraluminal após injeção de contraste endovenoso, e demonstra ótima acurácia quando comparada a angiografia coronariana (CAT)⁷⁴, pois ambos métodos avaliam a anatomia. No entanto, sua especificidade para detecção de alterações hemodinamicamente significativas ainda é moderada na melhor das hipóteses, especialmente em casos de estenose coronária intermediária (redução de 40% a 70% no diâmetro luminal coronariano). Rossi *et al.* avaliaram 99 pacientes (144 lesões) e demonstraram que em

lesões com estenose entre 50-70%, 54% não eram funcionalmente significativas, definidas por FFR < 0,80⁷⁵. Portanto, nas lesões intermediárias, a ACTC tem um baixo valor preditivo na demonstração da importância fisiológica da estenose coronariana quando comparadas à perfusão do miocárdio⁷⁶. Além desta limitação em lesões moderadas a ACTC apresenta limitado valor preditivo positivo frente a algumas condições, como calcificação coronariana⁷⁷, e muitas vezes há necessidade de exames adicionais para elucidação diagnóstica definitiva, acarretando nova exposição à radiação e incremento de custos.

2.4 ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO (ECC)

Outra utilidade da tomografia computadorizada cardíaca é a sua capacidade de calcular o escore de cálcio na artéria coronária (ECC), mesmo sem uso de contraste. Também conhecido como escore de Agatston, é capaz de estratificar os pacientes em grupos de baixo, intermediário e alto risco para desenvolvimento futuro de DAC. Acredita-se que a identificação da carga de cálcio nas artérias coronárias é útil na identificação de pacientes assintomáticos, onde esquemas de tratamento preventivo mais intensivos seriam apropriados. Pelas diretrizes, a ACTC pode ser a ferramenta de diagnóstico mais apropriada para pacientes sintomáticos com uma probabilidade intermediária pré-teste de doença coronariana. O ECC é geralmente tabulado durante a fase inicial sem contraste da ACTC, atribuindo um escore de densidade ponderada ao local do cálcio com a atenuação mais alta (medida em unidades de Hounsfield) e depois multiplicando pela área de calcificação. Escores de cálcio de 0, 1 a 10, 11 a 100, 101 a 400, maiores que 400 representam ausência, DAC leve, moderada e grave, respectivamente. Pacientes com escores de cálcio de 0 ou 1 a 10 têm um risco muito baixo ao longo dos anos de apresentar um evento cardiovascular adverso. No entanto, estudos

demonstraram que pacientes com ECC leves de 1 a 10 têm risco três vezes maior de desenvolver DAC em comparação com pacientes com escore zero⁷⁸.

O papel do escore de cálcio na artéria coronária (ECC) entre pacientes sintomáticos com suspeita de DAC também merece consideração, pois pode potencialmente atuar como filtro de testes funcionais ou refinar a estratificação de risco, particularmente entre pacientes com testes funcionais levemente anormais ou equívocos. Nesse sentido, vários estudos mostraram que a ausência de calcificações (ECC 0) em pacientes sintomáticos com probabilidade de DAC baixa a intermediária no pré-teste, encontrada em aproximadamente metade desses pacientes, está relacionada a taxas muito baixas de DAC obstrutiva (<4%) e de ECAM (taxa anual ~ <0,5%)⁷⁹⁻⁸².

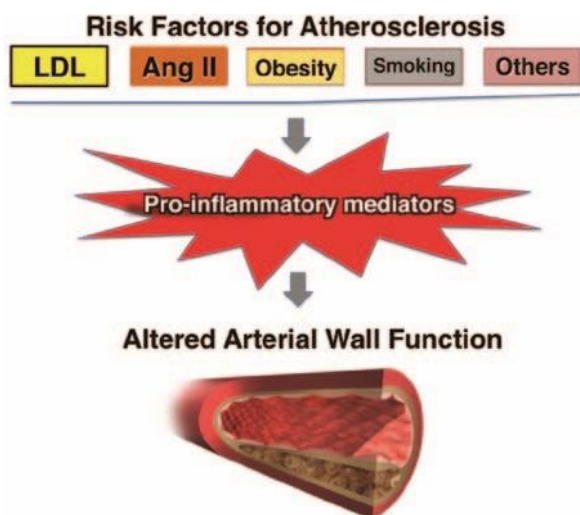
Devido à sua simplicidade e robustez dos dados clínicos, o escore de Agatston continua sendo o modelo mais utilizado para medir o escore de cálcio. No entanto, esse escore apresenta algumas limitações, como o fato de que a densidade da placa de cálcio arterial aumenta o valor da pontuação contribuindo para uma maior predição de eventos cardiovasculares, o que pode ocorrer, simplesmente, pela associação entre carga total de cálcio e DAC⁸³⁻⁸⁵. Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado que maior densidade de cálcio para o mesmo volume de placa está associada à estabilidade da placa e menor risco cardiovascular^{86,87}. Acredita-se que placas com alta densidade de cálcio estão livres de núcleo lipídico instável e, portanto, mais resistentes à ruptura em comparação com placas com menor densidade ou calcificação irregular. Da mesma forma, o tratamento com estatinas tem demonstrado reduzir o núcleo necrótico e o volume da placa, o que pode levar ao aumento da densidade de cálcio e maior estabilidade da placa⁸⁸⁻⁹⁰.

A presença de cálcio na circulação coronariana melhora a capacidade de detectar doença arterial coronariana obstrutiva independente dos preditores clínicos¹⁸. Foi documentada uma correlação positiva entre o escore de cálcio coronário e os eventos

clínicos subsequentes em pacientes com doença arterial coronariana conhecida. Por outro lado, um escore de cálcio de zero tem um valor preditivo negativo de cerca de 95% para estenose significativa de artéria coronariana epicárdica⁹¹. A relevância da calcificação da placa (também chamada de "esqueletização" das artérias coronárias) tem sido reconhecida há muito tempo e sua evolução apresenta um curso dinâmico que está intimamente relacionado com a magnitude da inflamação vascular^{92,93}. Existem muitos fatores inflamatórios sintetizados durante os estágios iniciais da aterosclerose que provocam a expressão e ativação de células semelhantes a osteoblastos localizadas na parede arterial e que produzem cálcio^{94,95}. D. Raaz-Schrauder *et al.* demonstraram em 455 indivíduos uma associação entre marcadores inflamatórios e a quantidade de cálcio coronariano⁹⁶.

2.5 O PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA ATEROSCLEROSE E A RELAÇÃO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO (NLR)

Diversos estudos demonstraram que um fluxo não laminar promove mudanças na expressão do gene endotelial, adesão de leucócitos, aumento do estresse oxidativo e estado inflamatório da parede arterial que, juntos, favorecem a ruptura da placa⁹⁷. O processo inflamatório envolvido na doença arterial aterosclerótica pode levar ao aumento dos níveis sanguíneos de citocinas inflamatórias e outros reagentes de fase aguda. Os níveis de proteína C-reativa e interleucina-6 são elevados em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio, com altos níveis predizendo pior prognóstico⁹⁸⁻¹⁰⁰. Os níveis de outros marcadores inflamatórios também são elevados nesses pacientes, incluindo fibrinogênio, interleucina-7, interleucina-8 e ligante CD40 solúvel¹⁰¹⁻¹⁰⁴.



Relação entre fatores de risco tradicionais para aterosclerose e inflamação. O conceito de inflamação na aterosclerose não reduz a importância dos fatores de risco tradicionais, incluindo lipoproteína de baixa densidade (LDL) e angiotensina II. Na verdade, o conceito de inflamação e participação de citocinas pró-inflamatórias demonstra uma ligação mecânica entre fatores de risco tradicionais e resposta biológica alterada na parede arterial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2045-2051

Recentemente, houve aumento do interesse em alguns índices hematológicos como marcadores de inflamação envolvidos na aterosclerose, como a razão neutrófilo-linfócito (NLR). O NLR, que é calculado a partir da contagem sanguínea completa com diferencial, é um marcador de inflamação barato, fácil de obter, amplamente disponível e que pode auxiliar na estratificação de risco de pacientes com diversas doenças cardiovasculares.

Um dos primeiros estudos que demonstrou o valor da NLR na doença arterial coronariana foi realizado há cerca de 15 anos por Horne *et al.*. Em seu estudo prospectivo observacional, mais de 3.000 pacientes sem infarto agudo do miocárdio (IAM) e com DAC avaliada angiograficamente foram acompanhados por mais de 6 anos. A capacidade preditiva para morte/IAM da contagem total de glóbulos brancos, linfócitos e monócitos, bem como NLR foi comparada, e o NLR demonstrou a maior capacidade preditora de risco¹⁰⁵. Uma das razões pelas quais o NLR parece ser um melhor preditor de doenças ateroscleróticas quando comparado com a contagem total de leucócitos é que o NLR representa duas vias imunes distintas, mas complementares. Ou seja, neutrófilos

representando um processo inflamatório inespecífico e linfopenia, um marcador conhecido de estresse fisiológico. O NLR elevado está associado à rigidez arterial, aos elevados escores de cálcio coronário e à progressão da aterosclerose¹⁰⁶. NLR pré-operatório elevado tem sido associado com pior resultado após cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). Durante o seguimento de 3,6 anos em pacientes submetidos à CRM, a mortalidade foi significativamente maior no grupo que teve NLR > 3.36 pré-operatório ($p < 0,001$)¹⁰⁷.

Outro cenário importante em que a dosagem de NLR demonstrou valor está nas síndromes coronárias agudas (SCA). NLR elevado tem sido associado a desfechos desfavoráveis em pacientes com SCA¹⁰⁸. Mortalidade hospitalar (8,5 vs 1,8%; $p = 0,013$) e mortalidade em 6 meses (11,5 vs 2,5%; $p < 0,001$) foram significativamente maiores em pacientes com SCA com NLR alto em comparação com aqueles com baixo NLR²⁸. Independente do escore de GRACE, o NLR associou-se a desfechos adversos intra-hospitalares entre uma coorte de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST)¹⁰⁹. Além disso, NLR tem sido associado a piores desfechos em 34.000 pacientes com síndrome coronariana aguda que foram submetidos à revascularização coronariana¹¹⁰. O escore SYNTAX, que quantifica a complexidade das lesões coronárias com base na localização e morfologia, é um preditor conhecido de desfechos de curto e longo prazo em pacientes com DAC submetidos à intervenção. Utilizando-se um modelo de regressão linear, verificou-se que o escore de SINTAX se correlacionava (coeficiente $\beta = 0,380$, 95% CI 1.165-1.917, $p < 0,001$) com NLR em uma coorte de pacientes com infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST¹¹¹.

Quando trata-se de doença coronariana estável, mais especificamente progressão angiográfica da aterosclerose, Kalay *et al.* relataram que, entre os pacientes com DAC

que submeteram-se a angiografia coronariana repetida, o NLR foi maior no grupo que demonstrou progressão ($5,0 \pm 5,1$ vs $3,2 \pm 3,0$; $p = 0,001$) em comparação com o grupo cuja doença coronariana não progrediu. A taxa de progressão da aterosclerose foi significativamente maior (56 vs 39%; $p = 0,03$) em pacientes com NLR elevado¹¹².

2.6 PERFUSÃO MIOCÁRDICA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PMTC)

Em contraste à ACTC, a perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTC) fornece uma série de parâmetros quantitativos de perfusão, permitindo combinar avaliação anatômica com avaliação funcional no mesmo procedimento, algo bastante desejável. Além disso, pode ser utilizada com a mesma equipe de apoio, mesmo equipamento e há redução de custo e tempo envolvidos quando comparado à realização de outro método de estresse em um segundo momento. Diversos estudos demonstraram que esse método pode oferecer um valor incremental significativo sobre a ACTC embora exija uma aquisição adicional, portanto dose de radiação e contraste mais elevadas^{113,114}.

A PMTC baseia-se nos princípios da teoria da diluição de um traçador, desenvolvida por Stewart, no século 19¹¹⁵. Isso significa que quanto maior a concentração do contraste iodado no espaço intravascular e na microcirculação miocárdica, maior será sua atenuação, e o oposto também é verdadeiro. Entretanto, a difusão para o espaço extracelular aumenta ao longo do tempo, e depois de um minuto, sua concentração no espaço extracelular é maior do que no espaço intravascular¹¹⁶. Portanto, para se obter uma avaliação acurada da perfusão, as imagens devem ser adquiridas durante o início da primeira passagem do contraste. Sendo assim, nesta abordagem de aquisição das imagens na primeira passagem, a concentração do contraste iodado é idealmente proporcional ao fluxo sanguíneo miocárdico em uma grande variedade de fluxos sanguíneos. Áreas mais

escuras (baixa atenuação) durante a primeira passagem do contraste são classificadas como territórios hipoperfundidos, sendo visualmente e quantitativamente avaliados com relação aos territórios miocárdicos adjacentes¹¹⁷.

Os estudos iniciais, realizados em centros únicos e com equipamento de TC de 64 canais foram publicados em 2009. Blankstein *et al.* demonstraram sensibilidade e especificidade por vaso de 93% e 74% para ACTC associada à PMTC em comparação à angiografia coronária invasiva (CATE) e Cintilografia de Perfusão Miocárdica (CPM)¹⁰. George *et al.* avaliaram a PMTC em 40 indivíduos e determinaram que a sensibilidade e especificidade da ACTC combinada à PMTC em comparação ao CATE-CPM foram 86% e 92%, na análise por paciente e 79% e 91% na análise por vaso¹¹⁸.

Além dos estudos acima, podemos dizer que outra publicação pioneira na validação dessa estratégia combinada, incluiu 35 pacientes e demonstrou que a adição da PMTC à ACTC melhorou a acurácia de 0,77 para 0,90% na detecção de estenoses significativas em comparação a ACTC isolada e aumento de 20% no VPP após a incorporação da análise de perfusão por TC¹².

Cury *et al.* conduziram estudo de factibilidade que incluiu 36 pacientes utilizando como método padrão estenoses coronarianas acima de 70% diagnosticadas no CATE e comparou técnica de perfusão sob estresse farmacológico com dipiridamol pela TC com 64 canais de detectores para avaliação de isquemia miocárdica versus cintilografia miocárdica (CPM). Os valores diagnósticos por território, de acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para a perfusão com estresse pela tomografia foram de 82%, 88%, 80%, 67%, 93%, respectivamente, sem diferença significativa quando comparados com os dados da cintilografia miocárdica¹¹. Além disso, pela primeira vez foi demonstrada a factibilidade de realizar o protocolo de PMTC com dipiridamol

Alguns anos após, Rochitte *et al.* publicaram resultados de seu estudo multicêntrico, o CORE320¹¹⁹. Cabe ressaltar que não foi utilizada a reserva de fluxo fracionada (FFR) como método de referência para diagnóstico de isquemia, mas a presença de estenoses acima de 50% no cateterismo cardíaco associada a defeitos perfusionais na CPM. Como resultado, observou-se acurácia de 87% da combinação ACTC e PMTC para diagnóstico de doença coronariana obstrutiva. Em comparação à CPM, a acurácia da PMTC foi superior (0,78 vs 0,69; $p=0,001$), sobretudo por esta última modalidade apresentar maior sensibilidade¹²⁰.

Ao utilizarmos como referência a reserva de fluxo fracionada (FFR), meta-análise que incluiu 2048 pacientes¹²¹ demonstrou acurácia de 93% da PMTC na detecção de estenoses funcionalmente significativas, desempenho semelhante a Ressonância Magnética Cardíaca (94%) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (93%) e estatisticamente superiores à Cintilografia Miocárdica de Perfusão (CPM) e Ecocardiograma de Estresse (acurácias de 82 e 83%, respectivamente). Contudo, não é claro se todas as estenoses foram avaliadas por FFR e se os estudos utilizaram diferentes pontos de corte de FFR.

Em estudo recente, Yu *et al.* demonstraram em 240 pacientes com probabilidade intermediária de DAC que a estratégia de realizar ACTC associada à PMTC no mesmo momento levou a menor necessidade de realização de CATE em 90 dias (48,3% vs 30,8% $p =0,006$) em comparação ao grupo que realizou somente ACTC. Além disso, houve ainda redução da necessidade de CATE sem revascularização (50% vs 10,8%, $P< 0,0001$). Não houve diferença na taxa de eventos cardiovasculares em 1 ano de seguimento¹²².

A acurácia diagnóstica da PMTC comparada ao FFR, o atual método de referência para detecção de lesões hemodinamicamente significativas, foi testada em elegante

estudo que incluiu 130 pacientes sintomáticos com risco intermediário a elevado de doença coronariana. Foi realizado protocolo de aquisição única da PMTC e utilizada adenosina endovenosa para indução de estresse. A acurácia do método combinando avaliação anatômica e funcional foi de 92%¹²³.

A PMTC do miocárdio pode ser realizada em repouso e durante o estresse induzido farmacologicamente. Uma aquisição adicional pode ser realizada 5 a 10 minutos após a lavagem do contraste vascular para detectar cicatriz do miocárdio. Os dois principais métodos de aquisição são estático e dinâmico. O método estático, mais amplamente estudado, envolve a aquisição de uma única imagem durante uma infusão de contraste iodado para permitir avaliações qualitativas e / ou semi-quantitativas. É realizada exatamente no momento ou após o pico da opacificação do contraste miocárdico, onde a separação do conteúdo do contraste entre o tecido normal, isquêmico e o infarto é maior. Apresenta a vantagem de adquirir ACTC e PMTC simultaneamente e com um único bolus de contraste. A imagem dinâmica envolve a aquisição de vários conjuntos de dados durante a primeira passagem de contraste iodado das artérias coronárias para o miocárdio e permite uma avaliação qualitativa, semi-quantitativa e totalmente quantitativa da perfusão do miocárdio¹²⁴. Como desvantagem, a imagem dinâmica utilizada maior dose de radiação.

Se a PMTC for usada para avaliar isquemia miocárdica, é necessário estresse farmacológico. O fluxo sanguíneo do miocárdio em repouso é reduzido apenas pela estenose mais grave e pode ser difícil diferenciar do infarto do miocárdio, tornando o uso da aquisição de repouso sozinha inespecífica para isquemia. A maioria dos protocolos de PMTC incorpora uma aquisição em repouso, que também é usada para análise coronariana, uma aquisição de estresse e, em casos selecionados, uma aquisição de realce tardio. Um protocolo comum apresenta exame em repouso com ACTC, seguido pela TC

de estresse. Uma razão convincente para essa ordem de imagem é que uma ACTC normal pode permitir o adiamento da imagem por estresse. Na prática clínica, no entanto, o processamento rápido de ACTC nem sempre é possível. Outra limitação da primeira técnica do resto é que algum contraste pode permanecer nas áreas da cicatriz e, portanto, resultar em um achado falso negativo na subsequente fase de estresse. Um protocolo alternativo é iniciar com realização da TC de estresse, seguida pela ACTC. Esse protocolo pode evitar a necessidade de tomografia computadorizada em repouso, se as imagens de perfusão por estresse não apresentarem defeitos e as artérias coronárias não apresentarem estenose. No entanto, como os artefatos de movimento são comuns durante o teste de estresse vasodilatador, é provável que ainda seja necessária uma ACTC de repouso em muitos casos¹²⁵.

Atualmente, o teste de estresse com TC utiliza apenas agentes vasodilatadores. Exercício e dobutamina não são opções práticas devido às elevadas frequências cardíacas que impediriam a geração de imagens de diagnóstico na maioria das plataformas de TC atualmente disponíveis. Embora não haja agentes aprovados para TC do miocárdio, adenosina, dipiridamol e regadenoson são aprovados pela FDA para imagem de perfusão miocárdica por radionuclídeos. Portanto, seu uso na PMTC é off-label¹²⁴.

Em relação à análise semi-quantitativa utilizada sobretudo no protocolo de PMTC estático, a recomendação é que os defeitos de perfusão sejam assim classificados:

1) Gravidade. A gravidade da hipoperfusão deve ser pontuada se a presença de hipoperfusão está presente (binária). Além disso, pode ser útil descrever a gravidade do defeito usando uma escala contínua de leve, moderada ou grave.

2) Tamanho. O tamanho do defeito de perfusão (pequeno, médio ou grande) deve ser descrito, bem como se é transmural (> 50%) ou não transmural (<50%).

3) Reversibilidade. Os defeitos de perfusão também devem ser descritos como reversíveis (defeito de perfusão presente apenas nas imagens de TC de estresse), fixos (defeito de perfusão presente e semelhante nas imagens de TC de repouso e de estresse) ou parcialmente reversíveis (defeito de perfusão presente tanto no estresse quanto no repouso mas menos pronunciadas nas imagens em repouso).

Os métodos utilizados para avaliação quantitativa de isquemia se destacam a relação de perfusão transmural (RPT) e o summed stress score (SSS). A RPT é calculada através da média da densidade em Unidades Hounsfield do subendocárdico dividido pela média da densidade subepicárdica de cada segmento miocárdico. O valor da RPT menor que 0,85 deve ser considerado como o valor de corte para identificação de segmentos isquêmicos. O SSS pela tomografia deve ser calculado baseado na soma do defeito perfusional dos 17 segmentos pré-definidos pela American Heart Association variando de uma escala de 0-4 para cada segmento (0 – normal; 1 – discreta; 2 – moderada; 3 – importante e 4 – defeito perfusional transmural). Os valores do SSS para quantificação de isquemia são: menor que 4 é considerado normal, entre 4 e 8 discreta, entre 9 e 13 moderada e maior que 13 importante¹²⁶.

Embora a PMTC seja segura, a tabela abaixo demonstra algumas contraindicações absolutas e relativas.

Absolute Contraindications		Relative Contraindications
<ul style="list-style-type: none"> High-risk unstable angina Decompensated or inadequately controlled CHF Uncontrolled hypertension (BP > 200/110) Hypotension (SBP<90 mm Hg) Known contrast allergy, unless pre-treated Allergy to stress agent Uncontrolled cardiac arrhythmias Severe symptomatic aortic stenosis. Bronchospastic Lung Disease (avoid adenosine and dipyridamole; regadenoson may be considered unless active wheezing) 	<ul style="list-style-type: none"> Acute pulmonary embolism. Active CVA Acute myocarditis or pericarditis. Acute aortic dissection. Severe pulmonary hypertension. Acute myocardial infarction. Acutely ill for any reason. Severe renal Insufficiency (GFR<30ml/min/BSA) High-degree (AV) block. Unable to cooperate with breath hold instructions. Any caffeine, theophylline, or chocolate consumption in the last 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> Known left main coronary stenosis > 50% hypertrophic obstructive cardiomyopathy or other forms of outflow tract obstruction Electrolyte abnormalities Significant tachyarrhythmias or bradyarrhythmias Recent stroke Recent seizure Heart rate >100, and cannot be treated with beta blockers Moderate renal insufficiency (GFR 30-60ml/min/BSA) Morbid Obesity (BMI>40)

As recomendações mais atuais de realização PMTC adicionada à ACTC são para pacientes que apresentam elevado risco de doença arterial coronariana obstrutiva, incluindo aqueles com intervenção coronária prévia ou calcificação significativa, ou ainda quando há uma estenose de significado funcional indeterminado (lesões intermediárias)¹²⁴.

Por fim, cabe citar uma nova e promissora estratégia de avaliação funcional derivada de dados anatômicos. Trata-se da avaliação não invasiva da FFR através da dinâmica computacional dos líquidos obtida de conjuntos de dados da ACTC convencionais (FFR-TC). Vários estudos clínicos multicêntricos demonstraram que a FFR-TC fornece valor incremental sobre a ACTC, sobretudo com aumento de especificidade e reduzindo o número de encaminhamentos desnecessários para CATE¹²⁷⁻¹³⁰. De fato, em dois estudos recentes de comparação frente a frente, a precisão da FFR-TC foi pelo menos comparável aos testes funcionais para a avaliação do significado hemodinâmico das lesões^{114,131}. Além disso, o estudo dinâmico dos fluidos permite conhecimento das forças de cisalhamento endoteliais e forças de tensão da placa, conhecidos marcadores de eventos adversos¹³². Com isso, a avaliação do estresse hemodinâmico nas placas coronarianas pode identificar fatores específicos da placa que desencadeiem eventos coronarianos agudos, melhorando o valor preditivo positivo.

3. JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA

A evolução tecnológica tem facilitado o desenvolvimento de excelentes ferramentas para estabelecer o diagnóstico e estimar o prognóstico da doença arterial coronariana. Esses avanços nos permitem avaliar de forma não invasiva diferentes aspectos da anatomia e fisiologia do coração com grande precisão. O grande desafio é que o médico defina a melhor estratégia e a sequência de avaliação complementar da forma mais racional possível, garantindo não só a melhor assertividade na avaliação, mas também o maior benefício considerando os custos assistenciais.

Na prática clínica, observa-se que um número considerável de pacientes submetidos a exames que avaliam a anatomia coronária e demonstram estenose coronária moderada acabam realizando testes funcionais complementares, como ressonância magnética cardíaca ou cintilografia de perfusão miocárdica, resultando em maior tempo e custo na investigação. A Reserva de Fluxo Fracionado (FFR) é considerada referência padrão para avaliação de isquemia e pode definir a repercussão funcional de determinada estenose moderada, mas de forma invasiva e com um custo não desprezível. Embora a FFR seja validada e fortemente recomendada nas diretrizes, é um dispositivo não disponível em muitos países e muitos centros, inclusive no Brasil, quando nos referimos a pacientes do Sistema Único de Saúde.

Considerando que a correlação entre anatomia e isquemia é fraca, o desenvolvimento de métodos híbridos não invasivos torna-se muito atraente, com intuito de avaliar anatomia (estenose) e perfusão miocárdica (isquemia) em um único exame. Com a evolução dos equipamentos de tomografia computadorizada (TC) de múltiplos detectores e técnicas de reconstrução de imagem, o diagnóstico não apenas da doença

aterosclerótica (Angiotomografia Coronariana e Escore de Cálcio Coronariano), mas também da carga isquêmica potencial (Tomografia Cardíaca Perfusional) tornou-se viável e altamente desejável.

Além disso, podemos utilizar outra ferramenta disponível na TC cardíaca, o Escore de Cálcio Coronariano, estudando sua associação com um conhecido e facilmente disponível marcador de inflamação, o NLR (neutrophil-lymphocyte ratio), em pacientes com estenoses moderadas. Deste modo podemos melhor compreender os fatores envolvidos na vulnerabilidade cardiovascular de alguns pacientes e estimular a condução de futuros estudos de intervenção.

Em suma, buscamos incorporar um método não invasivo que tenha boa acurácia quando comparado a avaliação invasiva por FFR em estenoses coronarianas moderadas pode levar a um diagnóstico preciso em um único procedimento, com menor custo, otimização de tempo e, muitas vezes, filtrar pacientes encaminhados para cateterismo cardíaco. Com o conhecimento do desempenho diagnóstico da Tomografia Cardíaca em nosso país para avaliação de estenose coronária moderada, podemos organizar um protocolo em nosso serviço, a fim de evitar procedimentos invasivos com seus riscos e custos inerentes ou encaminhá-los para cateterismo cardíaco com correlação anatômica-funcional documentada.

4. OBJETIVOS:

4.1 Objetivo Principal:

Investigar a acurácia da Perfusão Miocárdica por Tomografia Computadorizada na detecção de estenoses coronarianas hemodinamicamente significativas, definidas por FFR, em pacientes com lesões coronarianas moderadas avaliadas pela angiografia coronariana quantitativa.

4.2 Objetivos Secundários:

- 1) Investigar a associação entre escore de cálcio coronariano e marcador inflamatório NLR em pacientes com lesões coronarianas moderadas avaliadas pela angiografia coronariana;
- 2) Investigar a associação entre escore de cálcio coronariano e FFR (Reserva de Fluxo Fracionada) em pacientes com lesões coronarianas moderadas avaliadas pela angiografia coronariana;

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços nas últimas décadas no conhecimento da fisiopatologia da doença coronariana aterosclerótica, dos mecanismos envolvidos na sua gênese e progressão da placa de ateroma, assim como dos preditores de risco de eventos cardiovasculares, a elevada morbidade e mortalidade desta doença justifica a incessante pesquisa na área.

No campo dos métodos diagnósticos, a evolução dos equipamentos de imagem cardiovascular, com melhorias técnicas, possibilidade de técnicas de reconstrução, assim como treinamento e maior experiência de profissionais podem permitir avaliação tanto anatômica quanto funcional com ótimo desempenho. A escolha do teste mais adequado para cada paciente deve levar em consideração as características específicas de cada indivíduo, a disponibilidade, as condições locais e o custo.

Um dos grandes desafios do manejo da doença coronariana trata-se da abordagem das estenoses coronarianas moderadas. Embora diversos ensaios clínicos randomizados e diretrizes recomendem avaliação invasiva através da reserva de fluxo fracionada (FFR) das lesões moderadas, em nosso meio, nos deparamos com a limitação do custo do dispositivo, indisponível no sistema público de saúde. Com objetivo de buscar alternativa ao FFR, incluímos pacientes estáveis que foram encaminhados para cinecoronariografia e apresentavam estenoses moderadas. Em nosso primeiro artigo publicado demonstramos, em 33 lesões moderadas, especificidade e valor preditivo positivo de 100% (Acurácia 78,8%) da tomografia computadorizada perfusional para detecção de lesões funcionalmente significativas definidas por $FFR < 0,80$, apesar de uma baixa sensibilidade ($S=30\%$) ter sido evidenciada. Na prática, a presença de isquemia demonstrada em tomografia computadorizada perfusional antes da cinecoronariografia,

pode ser suficiente para decisão de tratar uma estenose moderada, permitindo dispensar o uso de FFR. Estes achados ganham particular relevância pelo fato de o estudo ter sido realizado em tomógrafo de apenas 64 canais, com resolução inferior aos equipamentos mais modernos de 320 canais, permitindo incorporar esta abordagem em nosso meio ou em outros centros com tecnologias similares.

No segundo artigo desta tese de doutorado, nosso enfoque foi estudar a associação entre dois marcadores de risco cardiovascular conhecidos (índice neutrófilo-linfócito (NLR) e escore de cálcio coronariano) no mesmo grupo de pacientes incluídos no primeiro trabalho, ou seja, pacientes estáveis com lesões coronarianas angiograficamente moderadas. É importante salientar que a partir do NLR, importante definidor de atividade inflamatória, nosso grupo de pesquisa publicou diversos artigos em periódicos internacionais. Dito isso, neste artigo, demonstramos uma correlação significativa positiva entre níveis de NLR e escore de cálcio coronariano, avaliado através da tomografia computadorizada. Estes achados reforçam a hipótese de que, mesmo em indivíduos com doença coronariana conhecida e estenoses moderadas, existe um subgrupo com maior calcificação e maiores níveis de marcadores inflamatórios que poderia beneficiar-se de terapêuticas preventivas mais agressivas. Estudos maiores, de preferência ensaios clínicos randomizados, são necessários para comprovar esta hipótese.

6. REFERENCIAS

1. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135-2144. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.058
2. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2008;94(11):1386-1393. doi:10.1136/hrt.2008.145292
3. Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F, et al. Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1294-1300.
4. Abdulla J, Pedersen KS, Budoff M, Kofoed KF. Influence of coronary calcification on the diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(4):943-953. doi:10.1007/s10554-011-9902-6
5. Techasith T, Cury RC. Stress Myocardial CT Perfusion. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):905-916. doi:10.1016/j.jcmg.2011.04.017
6. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, 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):1283-1291. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
7. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101(12):1465-1478.
8. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-224. doi:10.1056/NEJMoa0807611
9. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the

- DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-2111.
doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087
10. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(12):1072-1084. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.014
 11. Cury RC, Magalhaes TA, Borges AC, et al. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):310-315.
doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.025
 12. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, et al. Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology*. 2010;254(2):410-419.
doi:10.1148/radiol.09091014
 13. Bamberg F, Becker A, Schwarz F, et al. Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology*. 2011;260(3):689-698.
doi:10.1148/radiol.11110638
 14. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2012;33(1):67-77.
doi:10.1093/eurheartj/ehr268
 15. Greif M, Von Ziegler F, Bamberg F, et al. CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart*. 2013;99(14):1004-1011. doi:10.1136/heartjnl-2013-303794
 16. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF 3rd, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol*. 1994;73(16):1169-1173. doi:10.1016/0002-9149(94)90176-7
 17. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS. Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1542-1548.
doi:10.1016/s0735-1097(97)00093-4

18. Genders TSS, Pugliese F, Mollet NR, et al. Incremental value of the CT coronary calcium score for the prediction of coronary artery disease. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2331-2340. doi:10.1007/s00330-010-1802-y
19. Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):1993-2000. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.040
20. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(2):90-96. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01908.x
21. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.* 2001;286(17):2136-2142. doi:10.1001/jama.286.17.2136
22. Lerman A, Holmes DRJ, Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JCJ. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation.* 1995;92(9):2426-2431. doi:10.1161/01.cir.92.9.2426
23. Durakoğlugil ME, Kocaman SA, Çetin M, et al. Increased circulating soluble CD40 levels in patients with slow coronary flow phenomenon: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(1):39-44. doi:10.5152/akd.2013.005
24. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578-589. doi:10.1093/eurheartj/eh367
25. Li J-J, Wang H-R, Huang C-X, Xue J-L, Li G-S. Enhanced inflammatory response of blood monocytes to C-reactive protein in patients with unstable angina. *Clin Chim Acta.* 2005;352(1-2):127-133. doi:10.1016/j.cccn.2004.08.019
26. Li J-J, Qin X-W, Li Z-C, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta.* 2007;385(1-2):43-47. doi:10.1016/j.cca.2007.05.024
27. Li J-J, Fang C-H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses.* 2004;62(4):499-506. doi:10.1016/j.mehy.2003.12.014

28. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-657. doi:10.1016/j.amjcard.2008.05.006
29. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):27-31. doi:10.1016/j.cca.2008.04.019
30. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF de C, Achutti AC. Economic burden of severe cardiovascular diseases in Brazil: an estimate based on secondary data. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):148-155,163-171. doi:10.1590/s0066-782x2008001500005
31. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535-543. doi:10.1161/01.cir.97.6.535
32. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
33. Ahmadi A, Kini A, Narula J. Discordance between ischemia and stenosis, or PINSS and NIPSS: are we ready for new vocabulary? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1):111-114. doi:10.1016/j.jcmg.2014.11.010
34. Meijboom WB, Van Mieghem CAG, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):636-643. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.024
35. Laslett LJ, Alagona PJ, Clark BA 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25 Suppl):S1-49. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.002

36. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-895. doi:10.1056/NEJMoa0907272
37. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014;167(6):846-52.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.001
38. Martin WH 3rd. Economic Outcomes With Anatomical Versus Functional Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):890-891. doi:10.7326/L16-0481
39. Lorenzoni V, Bellelli S, Caselli C, et al. Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined non-invasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study. *Eur J Heal Econ HEPAC Heal Econ Prev care*. 2019;20(9):1437-1449. doi:10.1007/s10198-019-01096-5
40. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296
41. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013
42. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):56-62. doi:10.1016/0735-1097(88)90356-7
43. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(4):904-910. doi:10.1016/0735-1097(91)90745-u
44. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography

- predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1157-1166. doi:10.1161/01.cir.78.5.1157
45. Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991. Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation*. 1996;93(11):1981-1992. doi:10.1161/01.cir.93.11.1981
 46. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922
 47. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92(8):2333-2342. doi:10.1161/01.cir.92.8.2333
 48. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974;33(1):87-94. doi:10.1016/0002-9149(74)90743-7
 49. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3281-3300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285
 50. Blankenhorn DH, Curry PJ. The accuracy of arteriography and ultrasound imaging for atherosclerosis measurement. A review. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106(10):483-489.
 51. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol*. 1979;44(1):39-45. doi:10.1016/0002-9149(79)90248-0
 52. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(8):1009-1023. doi:10.1016/j.jcmg.2009.06.004

53. Gould KL. Quantification of coronary artery stenosis in vivo. *Circ Res.* 1985;57(3):341-353. doi:10.1161/01.res.57.3.341
54. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. *Circulation.* 2000. doi:10.1161/01.CIR.102.24.2938
55. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre F V., et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1995. doi:10.1016/0735-1097(94)00328-N
56. Matsuo H, Kawase Y. FFR and iFR guided percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2016;31(3):183-195. doi:10.1007/s12928-016-0404-2
57. Jerabek S, Kovarnik T. Technical aspects and limitations of fractional flow reserve measurement. *Acta Cardiol.* 2019;74(1):9-16. doi:10.1080/00015385.2018.1444951
58. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3182-3188. doi:10.1093/eurheartj/ehv452
59. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1208-1217. doi:10.1056/NEJMoa1408758
60. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multiv. *Circulation.* 2018;137(5):480-487. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907
61. de Waard GA, Di Mario C, Lerman A, Serruys PW, van Royen N. Instantaneous wave-free ratio to guide coronary revascularisation: physiological framework, validation and differences from fractional flow reserve. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2017;13(4):450-458. doi:10.4244/EIJ-D-16-00456

62. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa1616540
63. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-1834. doi:10.1056/NEJMoa1700445
64. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-1300. doi:10.1056/NEJMoa1415516
65. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971
66. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, et al. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(16):2058-2070. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.085
67. Meyersohn NM, Szilveszter B, Staziaki P V, et al. Coronary CT angiography in the emergency department utilizing second and third generation dual source CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(4):249-257. doi:10.1016/j.jcct.2017.03.002
68. Tesche C, Caruso D, De Cecco CN, et al. Coronary Computed Tomography Angiography-Derived Plaque Quantification in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):712-718. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.030
69. Dedic A, Nieman K, Hoffmann U, Ferencik M. Is there still a role for cardiac CT in the emergency department in the era of highly-sensitive troponins? *Minerva Cardioangiol*. 2017;65(3):214-224. doi:10.23736/S0026-4725.16.04291-2
70. Ghoshhajra BB, Takx RAP, Staziaki P V, et al. Clinical implementation of an emergency department coronary computed tomographic angiography protocol for triage of patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2784-2793. doi:10.1007/s00330-016-4562-5
71. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography

- versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308. doi:10.1056/NEJMoa1201161
72. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(18):1642-1650. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.052
 73. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Cor. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-1732. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031
 74. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-3330. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
 75. Rossi A, Papadopoulou S-L, Pugliese F, et al. Quantitative computed tomographic coronary angiography: does it predict functionally significant coronary stenoses? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):43-51. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000277
 76. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2508-2514. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.080
 77. Pontone G, Bertella E, Mushtaq S, et al. Coronary artery disease: diagnostic accuracy of CT coronary angiography--a comparison of high and standard spatial resolution scanning. *Radiology*. 2014;271(3):688-694. doi:10.1148/radiol.13130909
 78. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation C. *Circulation*. 2007;115(3):402-426.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181425

79. Chaikriangkrai K, Velankar P, Schutt R, et al. Additive prognostic value of coronary artery calcium score over coronary computed tomographic angiography stenosis assessment in symptomatic patients without known coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):738-744. doi:10.1016/j.amjcard.2014.12.032
80. Hulten E, Bittencourt MS, Ghoshhajra B, et al. Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):190-195. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.029
81. Mouden M, Timmer JR, Reiffers S, et al. Coronary artery calcium scoring to exclude flow-limiting coronary artery disease in symptomatic stable patients at low or intermediate risk. *Radiology.* 2013;269(1):77-83. doi:10.1148/radiol.13122529
82. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Eval. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):2533-2540. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.851
83. Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, et al. Improving the CAC Score by Addition of Regional Measures of Calcium Distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1407-1416. doi:10.1016/j.jcmg.2016.03.001
84. Tota-Maharaj R, Joshi PH, Budoff MJ, et al. Usefulness of regional distribution of coronary artery calcium to improve the prediction of all-cause mortality. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1229-1234. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.555
85. Arnson Y, Rozanski A, Gransar H, et al. Comparison of the Coronary Artery Calcium Score and Number of Calcified Coronary Plaques for Predicting Patient Mortality Risk. *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2154-2159. doi:10.1016/j.amjcard.2017.09.001
86. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA.* 2014;311(3):271-278. doi:10.1001/jama.2013.282535

87. Criqui MH, Knox JB, Denenberg JO, et al. Coronary Artery Calcium Volume and Density: Potential Interactions and Overall Predictive Value: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):845-854. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.018
88. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):319-326. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.044
89. Blaha MJ, Martin SS. How do statins work?: changing paradigms with implications for statin allocation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):2392-2394. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1626
90. Inoue K, Motoyama S, Sarai M, et al. Serial coronary CT angiography-verified changes in plaque characteristics as an end point: evaluation of effect of statin intervention. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(7):691-698. doi:10.1016/j.jcmg.2010.04.011
91. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):126-140. doi:10.1161/01.cir.102.1.126
92. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1161-1170. doi:10.1161/01.ATV.0000133194.94939.42
93. Serrano CVJ, Oranges M, Brunaldi V, et al. Skeletonized coronary arteries: pathophysiological and clinical aspects of vascular calcification. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:143-151. doi:10.2147/VHRM.S16328
94. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):1998-2003. doi:10.1161/hq1201.100229
95. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2393-2402. doi:10.1172/JCI117246
96. Raaz-Schrauder D, Klinghammer L, Baum C, et al. Association of systemic

- inflammation markers with the presence and extent of coronary artery calcification. *Cytokine*. 2012;57(2):251-257. doi:10.1016/j.cyto.2011.11.015
97. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005;85(1):9-23. doi:10.1038/labinvest.3700215
 98. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331(7):417-424. doi:10.1056/NEJM199408183310701
 99. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94(5):874-877. doi:10.1161/01.cir.94.5.874
 100. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1139-1147. doi:10.1056/NEJM200010193431602
 101. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311(8):501-505. doi:10.1056/NEJM198408233110804
 102. Aukrust P, Müller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1999;100(6):614-620. doi:10.1161/01.cir.100.6.614
 103. Peri G, Inrona M, Corradi D, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 2000;102(6):636-641. doi:10.1161/01.cir.102.6.636
 104. Damås JK, Waehre T, Yndestad A, et al. Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. *Circulation*. 2003;107(21):2670-2676. doi:10.1161/01.CIR.0000070542.18001.87
 105. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1638-1643.
 106. Park B-J, Shim J-Y, Lee H-R, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-

- 12):925-929. doi:10.1016/j.cca.2011.01.021
107. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154(5):995-1002. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.043
 108. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res.* 2010;41(8):618-622. doi:10.1016/j.arcmed.2010.11.006
 109. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2015;21(4):383-388. doi:10.1177/1076029613505763
 110. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization: A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106(4):591-599. doi:10.1160/TH11-02-0096
 111. Kurtul S, Sarli B, Baktir AO, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Int Heart J.* 2015;56(1):18-21. doi:10.1536/ihj.14-175
 112. Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology.* 2012;63(3):213-217. doi:10.1177/0003319711412763
 113. Gonçalves P de A, Rodríguez-Granillo GA, Spitzer E, et al. Functional Evaluation of Coronary Disease by CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(11):1322-1335. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.003
 114. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, et al. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease: The PERFECTION Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 1):1487-1497. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.023
 115. Stewart GN. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol.* 1897;22(3):159-183. doi:10.1113/jphysiol.1897.sp000684

116. Newhouse JH, Murphy RXJ. Tissue distribution of soluble contrast: effect of dose variation and changes with time. *AJR Am J Roentgenol.* 1981;136(3):463-467. doi:10.2214/ajr.136.3.463
117. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, et al. Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography. *Invest Radiol.* 2007;42(12):815-822. doi:10.1097/RLI.0b013e318124a884
118. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):174-182. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.813766
119. Rochitte CE, George RT, Chen MY, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1120-1130. doi:10.1093/eurheartj/eh488
120. George RT, Mehra VC, Chen MY, et al. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology.* 2014;272(2):407-416. doi:10.1148/radiol.14140806
121. Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002666
122. Yu M, Shen C, Dai X, et al. Clinical Outcomes of Dynamic Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging Combined With Coronary Computed Tomography Angiography Versus Coronary Computed Tomography Angiography-Guided Strategy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):e009775. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009775
123. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, et al. Diagnostic accuracy of simultaneous evaluation of coronary arteries and myocardial perfusion with single stress cardiac computed tomography acquisition compared to invasive coronary angiography plus invasive fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2018;273:263-

268. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.065
124. Patel AR, Bamberg F, Branch K, et al. Society of cardiovascular computed tomography expert consensus document on myocardial computed tomography perfusion imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(1):87-100. doi:10.1016/j.jcct.2019.10.003
125. Branch KR, Haley RD, Bittencourt MS, Patel AR, Hulten E, Blankstein R. Myocardial computed tomography perfusion. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):452-462. doi:10.21037/cdt.2017.06.11
126. Magalhães TA, Cury RC, Cerci RJ, et al. Evaluation of Myocardial Perfusion by Computed Tomography - Principles, Technical Background and Recommendations. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):758-767. doi:10.5935/abc.20190217
127. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noni. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1989-1997. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066
128. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012. doi:10.1001/2012.jama.11274
129. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol.* 2014. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
130. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G, et al. Quality-of-Life and Economic Outcomes of Assessing Fractional Flow Reserve With Computed Tomography Angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2315-2323. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.051
131. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for

Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):161-173.

doi:10.1016/j.jacc.2018.10.056

132. Gijssen F, Katagiri Y, Barlis P, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3421-3433.
doi:10.1093/eurheartj/ehz551

7. PRIMEIRO ARTIGO ORIGINAL

Diagnostic accuracy of perfusional computed tomography in moderate coronary stenosis: comparison with fractional flow reserve

Short Title: CCTA-MPI in moderate coronary stenosis

Authors: Gustavo N. Araujo^{1, 2}, MD, PhD; Luiz Carlos C. Bergoli^{1, 2} MD, MSc; Felipe Soares Torres^{1, 2},MD, PhD; Guilherme Pinheiro Machado^{1, 2},MD,MSc Diego Eifer²,MD; Stefani Mariani¹,MD; Rodrigo Wainstein^{1, 2}, MD, PhD; Felipe H. Valle^{1, 2},MD, PhD; Carisi A. Polanczyk^{1, 2},MD,PhD; Marco V. Wainstein^{1, 2} MD;PhD.

1- School of Medicine, Federal University do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

2- Department of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Disclosure statement: All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Funding: This study was supported by grants from the National Institute for Health Technology Assessment (INCT-IATS), Conselho Nacional de Pesquisa (CNPQ), and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), Porto Alegre, Brazil.

Total word count: 4490

Corresponding author:

Gustavo Neves de Araujo

Rua Ramiro Barcelos 2350 – ZIP 90035-003

Porto Alegre, RS

Phone: +55 51 33597828

E-mail: gustavon.araujo@gmail.com

ABSTRACT

Coronary computed tomography with myocardial perfusion imaging (CCTA-MPI) provides data on coronary anatomy and perfusion and may be useful in the assessment of ischemic coronary artery disease (CAD). Management of angiographically intermediate coronary lesions is challenging, and coronary fractional flow reserve (FFR) evaluation is recommended to assess whether these lesions are functionally significant. Our aim was to evaluate the diagnostic accuracy of CCTA-MPI in patients with stable CAD and at least one angiographically intermediate coronary lesion submitted to FFR. In this single center prospective study, patients with stable CAD and at least one moderate coronary stenosis (50 to 70% by visual estimation) were referred for CCTA-MPI (64-row multidetector) assessment before coronary FFR evaluation. Patients with severe coronary obstructions ($\geq 70\%$) were excluded. The significance level adopted for all tests was 5%. Twenty-eight patients (mean age $60 \pm$ SD years, 54% women) with 33 intermediate coronary obstructions were enrolled. Ten patients (30%) had functionally significant coronary obstructions characterized by $FFR \leq 0.8$. The sensitivity, specificity and accuracy of CCTA-MPI for the detection of functionally significant coronary obstructions were 30%, 100% and 78.8%, respectively. CCTA-MPI positive predictive value (PPV) was 100%, while negative predictive value (NPV) was 76.7%. Correlation coefficient between tests was 0.48 ($p=0.005$). On a novel approach to evaluate intermediate coronary lesions, accuracy of CCTA-MPI was 78.8%. The PPV of an abnormal CCTA-MPI on this population was 100%. suggesting that CCTA-MPI may have a role in the assessment of patients with anatomically identified intermediate coronary lesions.

KEYWORDS: Stable coronary artery disease; Fractional Flow reserve; Computed tomography; Myocardial perfusion imaging.

INTRODUCTION

Management of angiographically intermediate coronary lesions is challenging, and coronary fractional flow reserve (FFR) evaluation is recommended to assess whether these lesions are functionally significant. Although coronary stenosis above 70% are considered severe, approximately one-third of angiographically significant lesions are not functionally significant, defined by an FFR of 0.80 or lower. On the other hand, in individuals with angiographically moderate lesions (stenosis of 50 to 70%), approximately one-third will have functionally significant coronary artery disease (CAD) ^{1,2}.

Coronary computed tomography (CCTA) has been consolidated as a powerful tool for the evaluation of patients with suspected CAD. CCTA has a high negative predictive value for the presence of significant coronary stenosis; however, specificity and positive predictive value are lower, particularly when evaluating moderate degrees of luminal stenosis³. In recent years, CCTA with myocardial perfusion imaging (MPI) has been uprising as an interesting non-invasive modality to detect coronary perfusion defects related to atherosclerotic coronary disease⁴, which may increase the diagnostic accuracy of CCTA alone. From a clinical point of view, it is essential to identify hemodynamically significant stenosis, since its treatment reduces outcomes^{5,6}. CCTA-MPI can provide information about anatomy and coronary perfusion in a single examination, potentially providing both a therapeutic strategy decision and prognostic information.

Previous studies have compared CCTA-MPI with coronary angiography and showed promising results, although all presented different methodologies and selected patients with severe CAD⁷⁻⁹. More recently CCTA-MPI has been evaluated in functionally significant lesions defined by FFR, showing reasonable diagnostic accuracy¹⁰⁻¹². Our aim was to evaluate the diagnostic accuracy of CCTA-MPI in patients with stable CAD and intermediate coronary stenosis, using as reference FFR measurement.

METHODS

Study protocol

This was a prospective cohort study conducted in a single center at a tertiary University Hospital. All patients signed informed consent form before entering the study. The protocol of this study and other relevant documents conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the Institutional Research and Ethics Committee. Patients referred to elective cardiac catheterization were eligible if they had at least one visually estimated moderate lesion (50-70% stenosis). Patients with severe coronary lesions ($\geq 70\%$) were excluded.

Patients were referred to CCTA-MPI within a maximum of two weeks of their first coronary angiography, followed by another coronary angiography performed in two weeks in order to perform FFR in moderate lesion(s). FFR evaluation was not executed in the initial coronary angiography due to local health system restrictions in requesting FFR guidewires. If FFR was positive, coronary angioplasty was performed. Exclusion criteria were contraindication to CCTA or dipyridamole (high-grade atrioventricular block, history of bronchospasm), acute coronary syndromes, percutaneous coronary angioplasty in the last six months, previous coronary artery bypass surgery, ejection fraction $< 30\%$, atrial fibrillation, increased serum creatinine than 1.5 mg/dL.

Coronary computed tomography

Prior to CCTA-MPI, all patients were instructed to have a diet free of caffeine 24 hours before examination. CCTA and CCTA-MPI were performed by an experienced radiologist blinded to coronary angiography and FFR using a 64-row multidetector apparatus, which enabled the reconstruction of 128 slices per gantry rotation (Aquilion CX, Toshiba Medical Systems, Ottawara / Japan). Antianginal drugs (except beta-blocker) were discontinued 48 hours before the test.

CCTA-MPI was performed after infusion of dipyridamole 0,56 mg/kg for 4 minutes using electrocardiographic (ECG) synchronization, 0.5 mm / 64 collimation, pitch adapted to heart rate, 100 Kvp tube voltage, 300 mA tube current and craniocaudal direction of acquisition[8]. During dipyridamole infusion, heart rate, blood pressure and symptoms were monitored continuously. At the time of peak stress, between 4-6 minutes after dipyridamole infusion, 60 ml iodinated contrast (370 mgI/mL) was infused at 4.0 mL/sec followed by a 70 mL saline flush. The single helical data acquisition of CCTA-MPI during first-pass enhancement was initiated immediately after visualization of the contrast bolus to reach the left atrium. Immediately after CCTA-MPI, all patients received IV aminophylline (120 mg) to revert dipyridamole effects.

CCTA was performed up to 1 hour after stress CCTA-MPI (see Text, Supplemental Digital Content 1). Oral and/or intravenous metoprolol was given in order to achieve a resting heart rate of <60 bpm. In addition, patients without contraindications received sublingual nitrate 1-2 minutes after contrast injection.

The dose-length product of CCTA and of CCTA-MPI were recorded to estimate the radiation dose of each procedure and a conversion factor of 0.014 were used to estimate the effective dose.

Coronary computed tomography: Image analysis

The standard 17-segment American College of Cardiology / American Heart Association¹³ was used to identify perfusion defects. Data from CCTA-MPI was assessed using 8 mm multiplanar reformations in the left ventricular (LV) short axis and LV longitudinal axes (2- and 4-chamber). Thicker slices were used to improve resolution for myocardial perfusion analysis (8 mm-thick multiplanar reformatted images), and specific windowing (350 HU amplitude and 150 HU center) was used. Initial assessment of perfusion defects was initiated in the diastolic phase, and for potential reading of artifacts the systolic phase was used for confirmation of perfusion defects. True perfusion defects were defined as subendocardial hypoattenuation involving at least 25% of the transmural extension, present in different phases of the cardiac cycle and within a specific coronary territory (correlation between myocardial territories and corresponding coronary

artery was performed according to Cerci et al¹⁴. Two fellowship trained cardiac radiologists performed analysis of the gross angiographic data. They were blinded for the conventional coronary angiography and for the FFR results. Stenosis was graded in minimal (0% to 25%), mild (25% to 50%), moderate (50% to 70%) and severe (> 70%). Disagreements were resolved by consensus.

Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve

Coronary angiography was performed as standard procedure with femoral or radial access using 6F guiding catheter. Operators were blinded to CCTA-MPI results. Each coronary segment was evaluated both visually and through quantitative coronary angiography (QCA) to determine the degree of luminal stenosis. QCA was done only for the initial angiogram and considered positive if ≥ 50 . FFR was performed in all lesions with 50-70% visual stenosis using a 0.014-inch guidewire with a pressure sensor at the tip (Prime Wire Prestige; Volcano, Japan). After placement of the pressure wire distally to the target lesion, a continuous intravenous infusion of adenosine at a rate of 0.14 mg/kg/min was initiated. FFR is a ratio between mean coronary pressure measured distal to the stenosis and mean proximal pressure measured by the guiding catheter. If within 3 minutes the FFR was 0.80 or less, the stenosis was considered hemodynamically relevant.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range [IQR]) based on the presence of symmetrical and asymmetrical distribution, respectively. The normality of the distribution of each variable was assessed by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were represented by their relative and absolute frequencies. All hypothesis tests had a two-sided significance level of 0.05. Due to the scarcity of similar studies, the sample size was for convenience. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated to predict the ability of CCTA-MPI to identify myocardial ischemia defined as $FFR \leq 0.8$ and $QCA \geq 0.5$. Kappa (k) statistic values were used to

assess the concordance between CCTA-MPI and FFR. Statistical analyses were performed using SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

From 31 initially enrolled patients, 28 completed both CT scan and FFR measurement. Three patients were excluded due to technical failure to perform FFR. Five patients had two intermediate coronary lesions; therefore 33 intermediate coronary obstructions formed our study cohort. Mean age was 60 ± 9 years, and 54% of the patients were women. Patient characteristics are summarized in Table 1.

Coronary computed tomography and CCTA-MPI median exposure to radiation was 7.17 [IQR 4.48 - 10.07] mSv and 5.8 [IQR 3.99 - 7.91] mSv, respectively, and mean contrast volume was 100 (± 17) ml. CCTA detected the “target vessel” stenosis in 42% of cases, and artifacts such as calcification and stent previously implanted were seen in 40%. Perfusion abnormalities in CCTA-MPI were detected in 3 (9%) of patients, and all of them were in left anterior descending coronary (LAD) artery (Figure 1).

Fractional flow reserve median exposure to radiation was 3.47 [IQR 1.70 - 5.34] mSv, and mean contrast volume was 70 (± 34) ml. Mean coronary stenosis evaluated by QCA was 47% (± 7 , minimum 36%, maximum 62%), and 71% of the lesions were in LAD. Ten patients (30%) had functionally significant coronary obstructions characterized by $FFR \leq 0.8$. The sensitivity, specificity and accuracy of CCTA-MPI for the detection of functionally significant coronary obstructions were 30%, 100% and 78.8%, respectively. CCTA-MPI positive predictive value (PPV) was 100%, while negative predictive value (NPV) was 76.7% (Table 2) When compared to QCA, the sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of CCTA-MPI were 90%, 7.69%, 57.58%, 60% and 33.33%, respectively. Kappa concordance correlation coefficient between tests CCTA-MPI and FFR was 0.37 ($p=0.006$).

DISCUSSION

In a study of patients with moderate coronary lesions detected by coronary angiography, computed tomography with myocardial perfusion imaging had high specificity to detect significant coronary lesions evaluated by fractional flow reserve, with low sensitivity. In our knowledge, this was the first time CCTA-MPI and FFR were compared exclusively in patients with moderate lesions and suggests a new pathway where CCTA-MPI can be performed when coronary anatomy is already known.

An array of myocardial perfusion imaging techniques such as single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI) and CCTA can provide reliable information to determine myocardial ischemia and guide treatment of CAD¹⁵⁻¹⁷. Of those, PET seems to have a slightly higher diagnostic accuracy (DA)¹⁸ but is the most expensive method, and SPECT has the lowest DA probably due to a lower spatial resolution¹⁹. Computed tomography is widely available with a lower cost, and CCTA-MPI has been extensively tested showing high concordance with either noninvasive (SPECT and MRI) or invasive reference (FFR) to detect myocardial ischemia²⁰. CCTA-MPI improves the specificity of CCTA alone for detecting functionally significant stenosis as defined by invasive FFR²¹.

According to our findings, the high specificity and positive predictive value (100%) of CCTA-MPI in patients with moderate coronary may permit to renounce a method with high cost and not absent of risk such as FFR. For example, a positive CCTA-MPI performed before coronary angiography (instead of SPECT, for example) could be enough to decide to treat a moderate coronary stenosis without FFR measurement. Our results are of particular interest in lower income countries where FFR is still not widely available, or when the operator decides to treat a severe lesion first and opts to clinically observe the patient, leaving the decision of evaluating a moderate lesion to a second moment. Considering its low sensitivity, a negative CCTA-MPI test does not

preclude further invasive FFR assessment.

Unlike previous studies evaluating the role of CCTA-MPI to detect functionally relevant coronary lesions compared to FFR, we evaluated exclusively moderate lesions in patients with known coronary anatomy. This unique design had two implications: 1) Sensitivity of CCTA-MPI (30%) was lower than previously described because the lesions were less severe (average stenosis of 47% by QCA) than previous studies; 2) There was no role for resting CCTA since coronary anatomy was already known. Previous studies found that CCTA-MPI improves the specificity of CCTA alone by using the combination of a $\geq 50\%$ stenosis on CCTA and perfusion defect^{10–12}. Knowing that sensitivity of rest CCTA in our study was 82%, combining CCTA and CCTA-MPI would decrease our diagnostic accuracy (79% to 69%).

Recent technological developments have unveiled a non-invasive fractional flow reserve approach using the CCTA dataset which uses computational fluid dynamics to derive FFR from conventional CCTA images, called FFR-CT. Several studies have shown very good diagnostic accuracy of FFR-CT in comparison with invasive FFR^{22–24} and the PLATFORM trial demonstrated the feasibility, safety profile and 1-year outcomes of using this technology in patients with new onset chest pain^{25,26}. Previous studies compared the individual and combined accuracy of dynamic CCTA-MPI and FFR-CT for the identification of functionally relevant coronary artery disease and showed comparable accuracy between both modalities^{27–29}. Although CCTA-MPI and FFR-CT detect myocardial ischemia using different approaches and may be even complementary, a strategy using FFR-CT could obviate the need for CCTA-MPI, particularly because it does not require additional imaging nor administration of vasodilator agents. However, the majority of trials that evaluated the diagnostic performance of FFR-CT used an off-site remote service to analyse CCTA images and provide the FFR-CT values. Site-specific or vendor-provided equivalent FFR-CT solutions will have to be validated to cope with the expected increase in demand of this approach in the years to come. CCTA-MPI is less expensive and time-consuming, and potentially more easily integrated in clinical workflow.

Our study has limitations. First, this was a single-center experience with 28 patients, and

these findings need to be confirmed in larger studies. We have included a selected group of symptomatic patients who were considered for revascularization, and the reported accuracy of CCTA-MPI should be interpreted within this context. Nevertheless, this is the typical patient population to be referred for FFR. Second, the 64-row CT used in this study may be considered outdated compared to modern 320-row CTs. Yet this may be a conservative bias, since modern CTs have better spatial resolution and may have even better diagnostic accuracy in this context. Myocardial perfusion defects were assessed by visual analysis (qualitative assessment), a strategy that have been shown to be achieve similar results when compared to quantitative assessment in both CT³⁰. Local inhomogeneity of myocardial attenuation due to beam hardening may have decreased the accuracy of CT MPI in the present study. Nonetheless, strategies to identify a true perfusion defect from artefacts using visual analysis can attenuate this limitation and reduce false positive findings³¹. Finally, the strategy to perform CCTA-MPI first in relation to CCTA was chosen to prioritize the MPI component of the study, since coronary anatomy was not the main target of the study. Although this particular approach may not the most straightforward strategy in clinical practice, since an MPI study would be required only after a non-diagnostic CCTA, the detection of myocardial ischemia is optimized by not having contamination of iodinated contrast from a prior CCTA study.

CONCLUSIONS

In conclusion, computed tomography myocardial perfusion imaging has an excellent specificity and positive predictive value to detect hemodynamically significant moderate coronary lesions evaluated by fractional flow reserve. In case our findings are replicated in larger studies, CCTA-MPI may potentially become a useful tool in the assessment of patients with intermediate coronary obstructions.

REFERENCES

1. Pim A.L. Tonino, M.D., Bernard De Bruyne, M.D., Ph.D., Nico H.J. Pijls, M.D., P. D., Uwe Siebert, M.D., M.P.H., Sc.D., Fumiaki Ikeno, M.D., Marcel van 't Veer, M.Sc., Volker Klauss, M.D., Ph.D., Ganesh Manoharan, M.D., Thomas Engstrøm, M.D., Ph.D., Keith G. Oldroyd, M.D., Peter N. Ver Lee, M.D., Philip A. MacCarthy, M.D., Ph.D., and Willi, for the F. S. I., Tonino, P. A. L., De Bruyne, B., Pijls, N. H. J., Siebert, U., ... FAME Study Investigators. (2009). Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*, 360(3), 213–224. doi:10.1056/NEJMp1415160
2. Pijls, N. H. J., van Schaardenburgh, P., Manoharan, G., Boersma, E., Bech, J. W., van't Veer, M., ... de Bruyne, B. (2007). Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2105–2111. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087
3. Hacker, M., Jakobs, T., Matthiesen, F., Vollmar, C., Nikolaou, K., Becker, C., ... Tiling, R. (2005). Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(8), 1294–1300. doi:46/8/1294 [pii]
4. Techasith, T., & Cury, R. C. (2011). Stress Myocardial CT Perfusion. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(8), 905–916. doi:10.1016/j.jcmg.2011.04.017
5. Shaw, L. J., Berman, D. S., Maron, D. J., Mancini, G. B. J., Hayes, S. W., Hartigan, P. M., ... Boden, W. E. (2008). 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*, 117(10), 1283–1291. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
6. Beller, G. A., & Zaret, B. L. (2000). Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and

- prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101(12), 1465–1478. doi:10.1161/01.CIR.101.12.1465
7. Blankstein, R., Shturman, L. D., Rogers, I. S., Rocha-Filho, J. A., Okada, D. R., Sarwar, A., ... Cury, R. C. (2009). Adenosine-Induced Stress Myocardial Perfusion Imaging Using Dual-Source Cardiac Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(12), 1072–1084. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.014
 8. Cury, R. C., Magalhães, T. A., Borges, A. C., Shiozaki, A. A., Lemos, P. A., Júnior, J. S., ... Rochitte, C. E. (2010). Dipyridamole Stress and Rest Myocardial Perfusion by 64-Detector Row Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*, 106(3), 310–315. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.025
 9. Rocha-Filho, J. A., Blankstein, R., Shturman, L. D., Bezerra, H. G., Okada, D. R., Rogers, I. S., ... Cury, R. C. (2010). Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology*, 254(2), 410–9. doi:10.1148/radiol.09091014
 10. Bamberg, F., Becker, A., Schwarz, F., Marcus, R. P., Greif, M., von Ziegler, F., ... Nikolaou, K. (2011). Detection of Hemodynamically Significant Coronary Artery Stenosis: Incremental Diagnostic Value of Dynamic CT-based Myocardial Perfusion Imaging. *Radiology*, 260(3), 689–698. doi:10.1148/radiol.11110638
 11. Ko, B. S., Cameron, J. D., Meredith, I. T., Leung, M., Antonis, P. R., Nasis, A., ... Seneviratne, S. K. (2012). Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: A comparison with fractional flow reserve. *European Heart Journal*, 33(1), 67–77. doi:10.1093/eurheartj/ehr268
 12. Greif, M., Von Ziegler, F., Bamberg, F., Tittus, J., Schwarz, F., D'Anastasi, M., ... Becker, A. (2013). CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart*, 99(14), 1004–1011. doi:10.1136/heartjnl-2013-303794
 13. Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., ...

- Verani, M. S. (2002). Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 4(2), 203–210. doi:10.1081/JCMR-120003946
14. Cerci, R. J., Arbab-Zadeh, A., George, R. T., Miller, J. M., Vavere, A. L., Mehra, V., ... Lima, J. A. C. (2012). Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories an algorithm for the core320 multicenter study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.970608
15. Kajander, S., Joutsiniemi, E., Saraste, M., Pietilä, M., Ukkonen, H., Saraste, A., ... Knuuti, J. (2010). Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*, 122(6), 603–613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009
16. Danad, I., Uusitalo, V., Kero, T., Saraste, A., Raijmakers, P. G., Lammertsma, A. A., ... Knuuti, J. (2014). Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: Cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁵O]H₂O PET imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(14), 1464–1475. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.069
17. Rieber, J., Huber, A., Erhard, I., Mueller, S., Schweyer, M., Koenig, A., ... Klauss, V. (2006). Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: A comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *European Heart Journal*, 27(12), 1465–1471. doi:10.1093/eurheartj/ehl039
18. Danad, I., Raijmakers, P. G., Driessen, R. S., Leipsic, J., Raju, R., Naoum, C., ... Knaapen, P. (2017). Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiology*, 2(10), 1100–1107. doi:10.1001/jamacardio.2017.2471
19. Yang, Z., Zheng, H., Zhou, T., Yang, L. F., Hu, X. F., Peng, Z. H., ... Sun, G. (2015). Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with SPECT, CT and MR compared to fractional flow reserve as reference standard. *International Journal of*

Cardiology. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.091

20. Lu, M., Wang, S., Sirajuddin, A., Arai, A. E., & Zhao, S. (2018). Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 258, 325–331. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.095
21. Gonzalez, J. A., Lipinski, M. J., Flors, L., Shaw, P. W., Kramer, C. M., & Salerno, M. (2015). Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology*, 116(9), 1469–1478. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.078
22. Koo, B. K., Erglis, A., Doh, J. H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H. S., ... Min, J. K. (2011). Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066
23. Min, J. K., Leipsic, J., Pencina, M. J., Berman, D. S., Koo, B. K., Van Mieghem, C., ... Mauri, L. (2012). Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. doi:10.1001/2012.jama.11274
24. Nørgaard, B. L., Leipsic, J., Gaur, S., Seneviratne, S., Ko, B. S., Ito, H., ... Achenbach, S. (2014). Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
25. Douglas, P. S., Pontone, G., Hlatky, M. A., Patel, M. R., Nørgaard, B. L., Byrne, R. A., ...

- De Bruyne, B. (2015). Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: The prospective longitudinal trial of FFRCT: Outcome and resource impacts study. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv444
26. Douglas, P. S., De Bruyne, B., Pontone, G., Patel, M. R., Norgaard, B. L., Byrne, R. A., ... Hlatky, M. A. (2016). 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057
27. Coenen, A., Rossi, A., Lubbers, M. M., Kurata, A., Kono, A. K., Chelu, R. G., ... Nieman, K. (2017). Integrating CT Myocardial Perfusion and CT-FFR in the Work-Up

8. SEGUNDO ARTIGO ORIGINAL

Artigo original submetido para publicação na revista *Critical Pathways in Cardiology* em novembro de 2020.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary calcium score detected by multislice computed tomography in angiographically intermediate coronary lesions

Short Title: NLR and CCS in moderate coronary stenosis

Luiz Carlos Corsetti Bergoli^a, Guilherme Pinheiro Machado^a, Gustavo Neves de Araujo^b, Felipe Soares Torres^a, Diego Eiffer^a, Victoria Milan^c, Rodrigo V. Wainstein^{a,b}, Marco V. Wainstein^{a,b,d}

- a) Postgraduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences
Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
- b) Cardiology Department, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
- c) School of Medicine, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Figures: 4

Tables: 1

Keywords: computed tomography, stable coronary artery disease, coronary calcium score, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

CORRESPONDING AUTHOR

Guilherme Pinheiro Machado

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Ramiro Barcelos 2350, 90035-003.

Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: +55-54-991436141

E-mail: gpmachado89@gmail.com

Highlights

- Macrophages, inflammation, and apoptosis may play a crucial role in the initiation of intimal calcification;
- Vascular calcification is an established marker of atherosclerosis and CCS is associated with cardiovascular risk;
- There is a positive correlation between NLR level and CCS in moderate lesions.
- This might be an indirect and non-invasive marker of severity of disease in an early stage.
- A low NLR has an excellent negative predictive value for CCS.

ABSTRACT

Background: Coronary calcium score (CCS) is a non-invasive imaging technique to evaluate the calcium load and it is able to predict adverse cardiac events. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an inflammatory marker associated with the severity and prognosis of many cardiovascular diseases. We aim to understand whether in patients with known coronary artery disease, there is a correlation between levels of NLR and CCS.

Methods: This was a cross-sectional study conducted in a single center at a tertiary University Hospital. Patients referred to elective cardiac catheterization were eligible if they had at least 1 visually estimated moderate lesion (40%–70% stenosis). All eligible patients underwent non-contrast-enhanced computed tomography (CT) to detect the coronary calcium score (CCS).

Results: From 29 initially enrolled patients, 2 were excluded, Therefore, 27 completed CT scan and CCS score and were included in the final analysis. Patients were divided into two groups according to their CCS. An elevated CCS was defined above 100. Mean age was 59.9 ± 9 years, 48 % of the patients were male, 81% had hypertension. Median CCS and NLR was 209 (35-667) 1.7 (1.6-2.6), respectively. There was a positive correlation between NLR and total CCS ($\rho = 0.52$). Area under the ROC curve of NLR for high CCS was 0.81.

Conclusions: There is a significant positive correlation between NLR level and CCS in moderate lesions. This finding might be an indirect and non-invasive marker of severity of disease in an early stage.

Keywords: computed tomography, stable coronary artery disease, coronary calcium score, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

1. Introduction

Atherosclerotic disease is the main cause of cardiovascular disease worldwide, leading to great morbidity and mortality. Atherosclerosis refers to the accumulation of fibrotic and/or lipid material in the innermost layer of the artery, the intima. Over time, plaque can become more fibrotic and accumulate mineral calcium. Recognition of calcification in the coronary tree therefore means the existence of coronary artery disease. Coronary calcium score (CCS) is a non-invasive imaging modality to evaluate the calcium load in the coronary tree and is currently performed using multi-slice computed tomography (MSCT). This score is able to predict future cardiac events, regardless of traditional markers such as Framingham risk score¹⁻⁵. The extension of the calcification, as well as its pattern, has a prognostic implication, however, the relationship between calcification and plaque instability is complex and not fully understood.

In addition to calcification, inflammation and oxidative stress have been implicated in the mechanism of atherogenesis and inflammatory markers have been studied extensively in recent years⁶. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an inflammatory marker, easily accessible and of low cost, which is associated with the severity and prognosis of many cardiovascular diseases⁷. Leukocytes play a crucial role in the progression of atherosclerosis and in destabilization and rupture of a plaque⁸. Neutrophils have a tropism for inflamed tissues, and therefore, neutrophilic invasion of atherosclerotic plaque facilitates its rupture through the release of proteolytic enzymes, arachidonic acid derivatives, and superoxide radicals^{9,10}. Machado GP *et al.*¹¹ demonstrated the temporal patterns of NLR after ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (pPCI) showing an increase in patients with adverse outcomes at 30 days after STEMI.

The objective of this study is to assess the association between NLR, a hematological inflammation marker, and extension of atherosclerotic disease, assessed through total calcium score, including only patients with moderate coronary stenosis. We aim to understand whether

in patients with known coronary artery disease, there is a correlation between levels of NLR and CCS.

2. Methods

Study Protocol

This was a cross-sectional study conducted in a single center at a tertiary University Hospital. Patients referred to elective cardiac catheterization were eligible if they had at least 1 visually estimated moderate lesion (40%–70% stenosis). Patients with severe coronary lesions ($\geq 70\%$) were excluded.

All coronary angiograms were performed according to Judkins technique. For all coronary arteries, at least 2 plain images were taken in different orthogonal views. All eligible patients underwent non-contrast-enhanced multi-slice computed tomography (MSCT) to detect the coronary calcium score (CCS).

Our primary analysis was the correlation between NLR and CCS and the ability of NLR to predict a high CCS. A secondary analysis was performed to observe the correlation of NLR and fractional flow reserve (FFR).

Blood Samples

NLR was calculated by dividing neutrophil count from lymphocyte count before procedure, both obtained from the same blood sample before procedure. Blood parameters were analyzed by the XE5000 (Sysmex, Norderstedt, Germany).

Coronary Computed Tomography: Image Analysis

CT began from the carina extending to the subdiaphragmatic level (Aquilion CX; Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan). Calcified coronary artery plaques were explored visually on cardiac sections. CCS was determined using a dedicated workstation (VITREA Advanced Visualization, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan; Agatston scoring method). Agatston score is the most commonly used scoring method and defines CCS as any

calcium within the coronary arterial system 130 Hounsfield units (HU) or higher, occupying at least 2 to 3 adjacent pixels. The score is determined by summation of the product of the total plaque area and a cofactor determined by the maximum calcium density within the plaque; 1 for lesions with a maximum density of 130 to 199, HU 2 for lesions with a maximum density of 200 to 299 HU, 3 for lesions with a maximum density of 300 to 399 HU, and 4 for lesions with a density of 400 HU and higher. The total CCS was the sum of calcium levels calculated in the left main coronary artery, in the left anterior descending coronary artery, in the circumflex coronary artery, and in the right coronary artery traces.

All patients signed informed consent form before entering the study. The protocol of this study and other relevant documents conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the Institutional Research and Ethics Committee.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (\pm SD) or median (interquartile range [IQR]) based on the presence of symmetrical and asymmetrical distribution, respectively. The normality of the distribution of each variable was assessed by the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were represented by their relative and absolute frequencies. The median of NLR was compared using the Wilcoxon rank-sum test. All hypothesis tests had a 2-sided significance level of 0.05. Correlations between levels of NLR, CCS and FFR were analyzed by Spearman's rank correlation and C-statistical analysis was carried out using MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) All remaining statistical analyses were conducted using SPSS Statistics for Windows, v.21.0. (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

3. Results

From 29 initially enrolled patients, 2 were excluded, Therefore, 27 completed CT scan and CCS score and were included in the final analysis. Patients were divided into two groups according to their CCS. An elevated CCS was defined above 100. Mean age was 59.9 ± 9 years, 48 % of the patients were male, 81% had hypertension and 40% had diabetes. Patient characteristics are summarized in **Table 1**.

Patients with high CCS had a higher median NLR (1.4 vs 2.2 $p = 0.03$ (**Figure 1**) There was a positive correlation between NLR and total CCS $\rho = 0.520$ (0.07 to 0.79) $p = 0.02$ (**Figure 2**) and a negative correlation between NLR and FFR $\rho = -0.484$ (-0.769 to -0.375) $p = 0.03$ (**Figure 3**). Area under the ROC curve of NLR for high CCS was 0.81 (95% CI 0.56 - 0.97; $p = 0.018$; **Figure 4**); a value higher than >1.6 had a sensitivity of 100% specificity 71.43%, positive predictive value of 84.6% (95% CI = 54.6 - 98.1) negative predictive value of 100% (95% CI = 47.8 - 100).

4. Discussion

We found an association between the inflammatory marker NLR and CCS in patients with previously known coronary artery disease, who presented exclusively angiographically moderate stenosis. Although atherosclerotic pathogenesis remains unclear, an increasing body of evidence suggests that arterial inflammation may play a crucial role^{12,13}. When referring to coronary calcification, we can mention the association between elevated inflammatory markers, especially C-reactive protein and coronary calcium load^{14,15}.

The ratio between the absolute number of neutrophils to the number of lymphocytes has recently emerged as a potential new biomarker which singles out individuals at risk for future CVD events¹⁶⁻²¹. One of the first studies that demonstrated the value of NLR in coronary artery disease was conducted about 15 years ago by Horne *et al.*²². In their prospective observational study, more than 3000 patients without acute myocardial infarction (MI) and

with angiographically assessed CAD were followed for more than 6 years. The predictive ability for death/MI of total white blood cell count (WBC) neutrophil, lymphocyte and monocyte as well as NLR was compared, and NLR demonstrated the greatest risk prediction.

Akyel *et al.*²³ included 134 patients with intermediate-grade coronary artery stenosis, as well as the patients included in our study and demonstrated that NLR was significantly higher in patients with hemodynamically significant coronary artery stenosis, as measured by FFR. In an exploratory analysis carried out in our study, we demonstrated a negative correlation between NLR levels and FFR values, corroborating the findings that greater inflammation is associated with more functionally significant coronary obstructions.

Park BJ *et al.*²⁴ in a retrospective analysis demonstrated in more than 800 healthy Korean individuals that higher NLR values were associated with arterial stiffness, measured by brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and CCS.

It is well understood that vascular calcification is associated with increased mortality and CCS has been shown to be a reliable risk predictor of cardiovascular disease^{3,25-28}. Calcium scoring, mainly the Agatston score, has been used to predict relative future risk of cardiovascular events in both asymptomatic and symptomatic persons²⁹. Budoff MJ *et al.*²⁶ demonstrated that absolute values predict better events compared to values in percentiles adjusted for sex, age, and ethnicity. The authors demonstrated that individuals with a calcium score above 100 had 2-5 times more cardiovascular events and suggested using cutoff points between 100 and 400. In our study, we used a cut-off point of 100 to divide patients between low and high CCS. We observed a great correlation of NLR levels for CCS above 100 (area under the ROC curve 0.81)

During their evolution, many atherosclerotic plaques develop regions of calcification. It is known that the presence of coronary calcium is strongly associated with adverse events in all populations. An important question is whether these events result from the progression of

the calcific plaque itself or whether calcium functions only as a risk marker. Therefore, it is of paramount importance to know if the presence of coronary calcium indicates stability or instability of the atherosclerotic plaque. Studies with intracoronary ultrasound (IVUS) have associated spotty calcification with greater progression of plaque volume, whereas heavily calcified plaques have demonstrated resistance to volume change^{30,31}.

In an elegant autopsy study, unstable plaques (vulnerable and ruptured ones) showed a significantly lower degree of calcification compared to stable plaques. It was demonstrated also an inverse correlation between extension of calcification and degree of cap inflammation, which is considered the most important histological marker of coronary plaque instability³². In the MESA study, calcium volume was associated with higher cardiovascular risk, although for any level of calcium volume, calcium density was inversely proportional to the risk of events³³. These data are in line with recent meta-analysis results in which the use of statins increased calcium density, as measured by virtual histology and intracoronary ultrasound³⁴. It is possible that the effect of plaque stabilization by statins might be partially explained by enhancement of calcification in plaque necrotic core, although the basic mechanism is still unclear. Coronary calcification, although able to identify patients who are at higher risk of cardiac events, should not be considered as a plaque vulnerability factor itself.

In our study, we demonstrated an association between CCS and the inflammatory marker NLR in patients with known coronary disease and intermediate stenosis. This association is possibly a reflection of the greater vulnerability and overall cardiovascular risk of each patient. For a better understanding of the relationship between plaque content, inflammation and cardiovascular events, the acquisition of images with higher resolution and the potential to discriminate microcalcifications and the patterns of calcification at an earlier stage can improve the understanding of atherosclerotic disease.

Although the NLR has been proposed as a useful index to predict cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome, as well as a calcium load marker in healthy individuals, the correlation between NLR and CCS exclusively in patients with coronary artery disease with moderate stenosis had not yet been demonstrated.

Thus, it is possible to think that patients with moderate coronary stenosis with predictors of increased cardiovascular risk (CCS and/or NLR) should be submitted to more aggressive anti-atherosclerotic therapy and monitoring.

In our analysis, some limitations deserve to be highlighted. First, it was conducted in a single center with a limited number of patients. Second, we aimed to include only patients with moderate coronary stenosis, and we had to exclude those with severe stenosis and an indication for revascularization. It had a cross-sectional design, therefore, it needs all the caution inherent in this type of study, not being able to make causal associations. Third, only 1 measurement of WBC count and calculation of NLR was included in the analysis, and it was not possible to determine whether an acute and brief inflammation was responsible for the correlation observed. Finally, we observed the presence of an outlier in our sample. After its exclusion, probably due to the small number of patients included, we observed that the correlation between NLR and CCS is no longer significant, although it remains with the same trend.

In the present study, we demonstrated a positive correlation between CCS and the inflammatory marker NLR in patients with known coronary disease and intermediate stenosis. This finding might be an indirect and non-invasive marker of severity of disease in an early stage. A low value of NLR has an excellent negative predictive value for high CCS. Although larger and better-designed studies are needed to better understand these findings, as well as more refined non-invasive techniques for assessing the composition of the atherosclerotic plaque.

Conflict of interest: The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.

Financial support: The work was supported by the authors.

Author contributions: Conceptualization: Araujo GN. **Data curation:** Bergoli LCC, Araujo GN, Milan, V. **Formal analysis:** Machado, GP, Araujo GN. **Writing:** Machado GP, Bergoli LCC. **Supervision:** Wainstein MV.

4. References

1. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, Ghemigian K, Baltrusaitis K, Massaro JM, D’Agostino RBS, O’Donnell CJ, Hoffmann U. Coronary Artery Calcium Distribution Is an Independent Predictor of Incident Major Coronary Heart Disease Events: Results From the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**.
2. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA United States*; 2004;**291**:210–215.
3. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol United States*; 2005;**46**:158–165.
4. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the

- prognostic value of coronary calcification. *J Womens Health (Larchmt)* United States; 2004;**13**:273–283.
5. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, Rooij FJA van, Hunink MG, Steyerberg EW, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JCM. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* United States; 2010;**56**:1407–1414.
 6. Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem* United States; 2013;**46**:1353–1371.
 7. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* England; 2013;**11**:55–59.
 8. Zerneck A, Bot I, Djalali-Talab Y, Shagdarsuren E, Bidzhekov K, Meiler S, Krohn R, Schober A, Sperandio M, Soehnlein O, Bornemann J, Tacke F, Biessen EA, Weber C. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2008;**102**:209–217.
 9. Naruko T, Ueda M, Haze K, Wal AC Van der, Loos CM Van der, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;**106**:2894–2900.
 10. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: Current state and future perspectives. *Atherosclerosis* Elsevier Ireland Ltd; 2010;**210**:1–13.

11. Machado GP, Araujo GN, Carpes CK, Niches M, Fracasso JF, Custodio JL, Marques FPL, Amantea R, Goncalves SC, Wainstein R V, Wainstein M V. Temporal pattern of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* England; 2019;**30**:631–633.
12. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* United States; 1999;**340**:115–126.
13. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;**105**:1135–1143.
14. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* Netherlands; 2009;**53**:317–333.
15. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* Netherlands; 2013;**168**:5126–5134.
16. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, Kim MC, Hwang SH, Park K-H, Lee MG, Ko JS, Sim DS, Yoon NS, Yoon HJ, Hong YJ, Kim KH, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;**107**:849–856.
17. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* United States; 2006;**97**:993–996.

18. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, Santas E, Merlos P, Rumiz E, Darmofal H, Heatta AM, Llàcer A. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* United States; 2008;**101**:747–752.
19. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2009;**32**:E6–E10.
20. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg* United States; 2011;**45**:227–231.
21. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Capodilupo R. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* United States; 2011;**107**:433–438.
22. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* Elsevier Masson SAS; 2005;**45**:1638–1643.
23. Akyel A, Yayla Ç, Erat M, Çimen T, Doğan M, Açıkkel S, Aydoğdu S, Yeter E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemodynamic significance of coronary artery stenosis. *Anatol J Cardiol* 2015;**15**:1002–1007.
24. Park B-J, Shim J-Y, Lee H-R, Lee J-H, Jung D-H, Kim H-B, Na H-Y, Lee Y-J. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta* Netherlands; 2011;**412**:925–929.

25. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J United States*; 2008;**155**:154–160.
26. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, Kondos G, Kronmal RA. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:345–352.
27. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol United States*; 2007;**49**:1860–1870.
28. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol United States*; 2005;**46**:807–814.
29. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary Artery Calcium Scoring: Is It Time for a Change in Methodology? *JACC Cardiovasc Imaging United States*; 2017;**10**:923–937.
30. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia SR, Hazen SL, Nissen SE. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J Am Coll Cardiol United States*; 2007;**49**:263–270.
31. Kataoka Y, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Spotty

- calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* United States; 2012;**59**:1592–1597.
32. Mauriello A, Servadei F, Zoccai GB, Giacobbi E, Anemona L, Bonanno E, Casella S. Coronary calcification identifies the vulnerable patient rather than the vulnerable Plaque. *Atherosclerosis* Ireland; 2013;**229**:124–129.
33. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, Carr JJ, Budoff MJ, Allison MA. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014;**311**:271–278.
34. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursoniu S, Ray KK, Rysz J, Toth PP, Muntner P, Mosteoru S, García-García HM, Hovingh GK, Kastelein JJP, Serruys PW. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med* 2015;**13**:229.

Table 1: Patient Characteristics. Values are expressed in percentages (%), mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range;maximum value). BMI: Body-Mass Index; MI: Myocardial Infarction; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARA: Angiotensin Receptor Antagonist; LAD: Left Anterior Descendent; RCA: Right Coronary Artery; FFR: Fractional Flow Reserve. CCS: coronary calcium score.

	All (n = 27)	Low CCS (<100) (n = 12)	High CCS (>100) (n = 15)	<i>p</i> -value
Age (years)	59.9 (\pm 9)	56.5(5)	62.6(8.9)	0.08
Male Sex	13 (48.1)	5 (41.7)	8 (53.3)	0.70
Hypertension	22 (81.5)	9 (75.0)	13 (86.7)	0.62
Diabetes	11 (40.7)	3 (25.0)	8 (53.3)	0.23
Insulin	6 (22.2)	1(8.3)	5 (33.3)	0.18
BMI (Kg/m ²)	30.3 (\pm 5.6)	29.4(5.8)	31.1(5.5)	0.46
Family History	14 (51.9)	6 (12)	8(53.3)	0.35
Smoking	15 (55.5)	7 (8.3)	8 (53.4)	0.79
Dyslipidemia	21 (77.8)	10(83.3)	11 (73.3)	0.28
Previous MI	13 (48.1)	5 (41.7)	8(53.3)	0.70
Previous PCI	12 (44.4)	5(41.7)	7 (46.7)	0.79
HF NYHA>1	11 (40.7)	5 (41.7)	6(40.0)	0.93
Angina>1	7(25.9)	3(25.0)	4(26.7)	0.92
Statin	25(92.6)	12(100)	13(86.7)	0.48
ACE inhibitor	14 (51.9)	5(41.7)	9(60.0)	0.44
ARA II	11 (40.7)	6(50.0)	5 (33.3)	0.45
Beta-blocker	15 (58.3)	7(58.3)	8(53.3)	0.79
Diuretic	17 (63.0)	7(58.3)	10 (66.7)	0.70
Calcium Antagonist	8 (29.6)	4(33.3)	4(26.7)	0.70
LAD	16 (69.3)	5 (41.7)	11 (73.3)	0.13
Circumflex	2(7.4)	1(8.3)	1(16.7)	0.89
RCA	8 (29.6)	5 (41.7)	3(20.0)	0.39
FFR <0.8	8 (29.6)	4(33.3)	4(26.7)	0.70

Total CCS	209 (35-667; 3245)	18(1.5-54)	477(211-1637)	>0.001
Neutrophil	3.65 (3.4-5.2; 11.1)	3.7(3.2-5.7)	3.6(3.4-6.4)	1.00
Lymphocyte	2.07 (1.5-2.4; 3.25)	2.9(2.2-3.2)	1.9(1.4-2.9)	0.005
NLR	1.7 (1.6-2.6; 11.2)	1.4(1.2-1.7)	2.2(1.7-3.2)	0.03

Figure 1 – NLR median comparisson between high and low CCS.

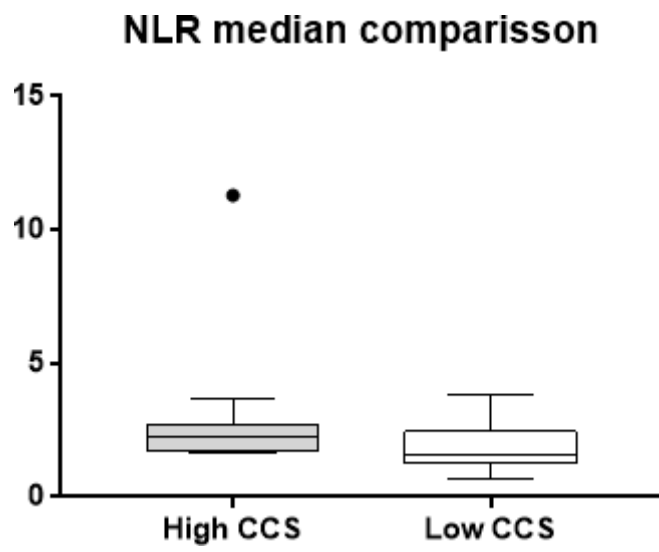


Figure 2 Spearman correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and total Coronary Calcium Score (CCS).
Spearman's coefficient= 0.520 $p=0.02$

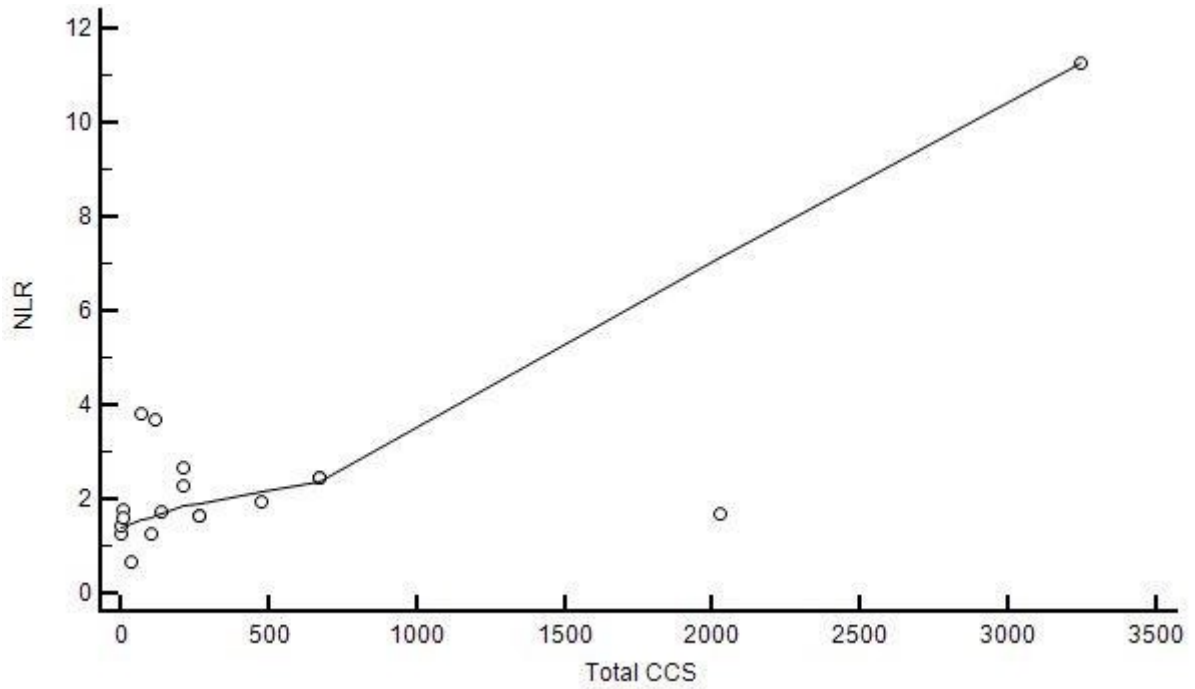


Figure 3 Spearman correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and coronary fractional flow reserve (FFR)
Spearman's coefficient = -0.484 $p=0.03$.

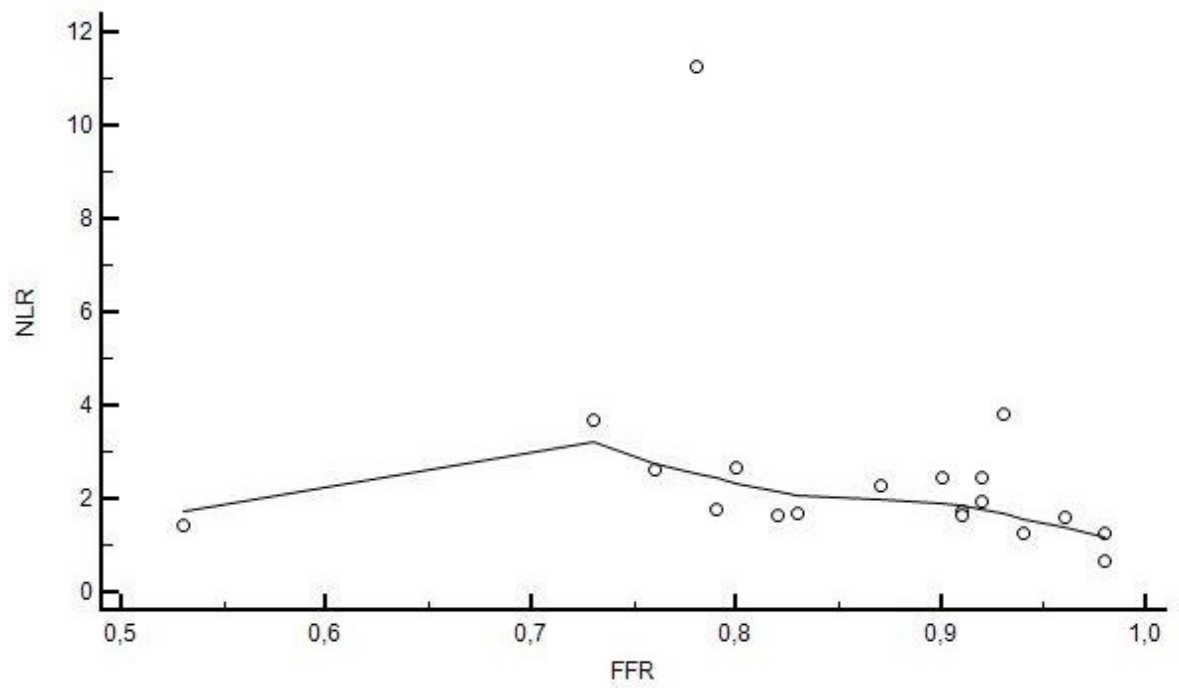
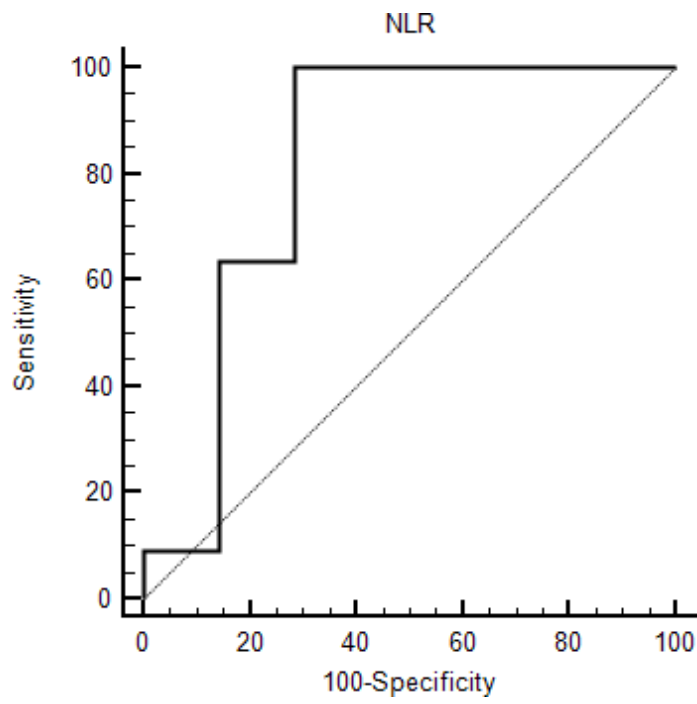


Figure 4 – Area under the ROC curve (AUC) for prediction of high CCS.



ANEXOS I Ficha de registro e seguimento clínico TCC-P vs. FFR

Ficha de registro e seguimento clínico TCC-P vs. FFR

Nº _____

Nome: _____ Registro: _____

Sexo: (M) (F) Raça: (B) (N) (M) (O) (I) Idade: _____ anos D. N.: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Fone: _____ () () Contato/Recados/Trabalho/Obs.: _____

Critérios de inclusão (precisa ter todos):

- Encaminhado para CAT eletiva
 Idade entre 35 – 70 anos

- Pelo menos 1 lesão moderada na angiografia
 Concorda em participar/assina o TC

Critérios de exclusão (não pode ter nenhum):

- Cointraíndicação a TC (ex alergia a contraste)
 Contraíndicação ao uso de adenosina

- Angina instável
 ACTP nos últimos 6 meses
 CRM prévia
 Fração de ejeção < 30%
 Fibrilação Atrial
 Historia de perda grave de função renal
 BAV tipo I

Checklist:

- Convidado por: _____
- TCLE assinado
- Questionários Sono
- Exames laboratoriais
- Amostra sangue congelada
- Agend. ICP: _____/_____/_____ Realizada ()
- Agend. LTA: _____/_____/_____ Realizada ()
- Agend. PSG-P: _____/_____/_____ Realizada ()
- Contato 30 d: _____/_____/_____ Realizado ()
- Contato 6 m: _____/_____/_____ Realizado ()
- Contato 12 m: _____/_____/_____ Realizado ()

Peso: _____ kg
 Altura: _____ m
 Cintura: _____ cm
 Quadril: _____ cm

Laboratório pré-ICP:

Ht: _____
 Hb: _____
 Leuc: _____
 Neutr: _____
 Pla: _____
 VPM: _____
 Creat: _____
 Glicem: _____
 HbA1C: _____
 Col Tot: _____
 Col HDL: _____
 Triglic: _____
 FE: _____

Características Demográficas / História clínica:

HAS (s) (n) (ns) Anos: _____

DM (s) (n) (ns) Anos: _____ Insulina: (s) (n) (ns)

Hist. Fam. (s) (n) (ns)

Tabagismo atual (s) (n)

Tabagismo passado (s) (n) Ex-tab: () 1-6m () 6-12m () >12m

Dislipidemia (s) (n) (ns)

IAM prévio (s) (n) (ns) há () 1-6m () 6-12m () >12m

ICP prévia (s) (n) (ns) há () 1-6m () 6-12m () >12m

CRM prévia (s) (n) (ns) há () 1-6m () 6-12m () >12m

IC NYHA () I () II () III () IV

Angina ECC I II III IV

Marcadores Inflamatórios:

NLR coletado: _____

Fármacos

- Estatina: sinva prava lova atorva rosuva outra
 IECA: enala capto lisino outro
 ARA II: losart valsar candes outro
 Betabloq: propran atenol outro
 Diurético: HCTZ clortalid furosem outro
 Antag Ca: nifedip anlodip verapam diltiaz outro
 Antiulcer: omepra pantopra outro

Cateterismo Cardíaco (CAT) + FFR

Data: ____/____/____

Descrição dos principais achados:

Tomografia Computadorizada com perfusão (TCC-P)

Data: ____/____/____

Descrição dos principais achados:

Score de Calcio Coronariano (ECC):

ANEXO II TCLE - AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA

ESTUDO: ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA TOMOGRAFIA CORONARIANA COM PERFUSÃO EM LESÕES CORONARIANAS MODERADAS

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um protocolo de pesquisa. Este protocolo tem como objetivo obter maior conhecimento a respeito do diagnóstico da doença arterial coronariana. O motivo de estar sendo convidado é que seu cateterismo cardíaco demonstrou uma obstrução moderada de uma artéria do coração. Para saber se esta obstrução é grave, é necessário a realização de um exame chamado FFR (do inglês "Fractional Flow Reserve") durante o próprio cateterismo cardíaco. Também será realizada Tomografia Computadorizada do coração com o mesmo objetivo - avaliar se a obstrução é grave. O objetivo desta pesquisa é saber se a Tomografia Computadorizada é um exame tão bom quanto o FFR para identificar obstruções graves.

1. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo, o Sr.(a) responderá um questionário contendo informações sobre seu estado de saúde atual, sintomas que o motivaram procurar atendimento, e sua história de doenças passadas. Dados de exames e procedimentos realizados durante a sua internação serão coletados de seu prontuário. Após o seu cateterismo cardíaco, o(a) senhor(a) comparecerá ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre para realização de uma Tomografia Computadorizada, no qual será avaliada anatomia e perfusão de suas artérias coronárias. A seguir, no intervalo de 1-2 semanas o(a) senhor(a) retornará à unidade de hemodinâmica para avaliação da lesão moderada com FFR. Em caso de esta obstrução mostrar-se grave, será realizada angioplastia com stent no mesmo momento para tratamento.

2. BENEFÍCIOS DESSE ESTUDO

Não é esperado nenhum benefício direto ao paciente, pois não será realizado nenhum tratamento adicional. Contudo, esperamos um benefício para todos os pacientes com doença arterial coronariana, pois com a conclusão deste trabalho poderemos avaliar melhor os métodos diagnósticos desta doença. Sua participação é voluntária, não havendo qualquer ônus ou gratificações referentes à sua participação no estudo.

3. RISCOS DESTE ESTUDO

Os principais riscos da Tomografia Computadorizada são relacionados ao contraste utilizado durante o exame, podendo causar reação alérgica grave e perda de função renal, e à radiação liberada pelo exame. A radiação liberada pela Tomografia Computadorizada equivale à radiação liberada por 100 radiografias comuns de tórax. Doses cumulativas de radiação podem levar ao desenvolvimento de alguns tipos de

neoplasias e complicações locais. Em relação ao FFR, este procedimento apresenta pequeno risco adicional em relação ao cateterismo cardíaco, relacionados à manipulação das artérias do coração.

4. DIREITO DE DESISTÊNCIA

O Sr. (a) poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento. Sua decisão de não participar não afetará o seu atendimento no Hospital nem trará prejuízos ao senhor (a).

5. SIGILO

Todas as informações obtidas através deste estudo podem ser publicadas com finalidade científica. Será utilizado um número único para identificação de cada paciente, mantendo-se o sigilo pessoal.

6. CONSENTIMENTO

Declaro ter lido (ou foram lidas) e entendido as informações acima antes de assinar esse formulário. Foi-me dada oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte no presente estudo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta-feira;

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, conforme contato abaixo.

Nome completo do paciente.....

Assinatura do paciente.....

Data...../...../.....

Nome do pesquisador.....

Assinatura do pesquisador.....

Data...../...../.....

Pesquisadores responsáveis:

Luiz Carlos Corsetti Bergoli - Médico Cardiologista contratado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Marco Vugman Wainstein – Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Contato: fone:51-33598342 Unidade Hemodinâmica (sala 2059)

Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre-RS

Diagnostic accuracy of perfusional computed tomography in moderate coronary stenosis: comparison with fractional flow reserve

Short Title: CCTA-MPI in moderate coronary stenosis

Authors: Gustavo N. Araujo^{1, 2}, MD, PhD; Luiz Carlos C. Bergoli^{1, 2} MD, MSc; Felipe Soares Torres^{1, 2},MD, PhD; Guilherme Pinheiro Machado^{1, 2},MD,MSc Diego Eifer²,MD; Stefani Mariani¹,MD; Rodrigo Wainstein^{1, 2}, MD, PhD; Felipe H. Valle^{1, 2},MD, PhD; Carisi A. Polanczyk^{1, 2},MD,PhD; Marco V. Wainstein^{1, 2} MD;PhD.

1- School of Medicine, Federal University do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

2- Department of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Disclosure statement: All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Funding: This study was supported by grants from the National Institute for Health Technology Assessment (INCT-IATS), Conselho Nacional de Pesquisa (CNPQ), and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), Porto Alegre, Brazil.

Total word count: 4490

Corresponding author:

Gustavo Neves de Araujo

Rua Ramiro Barcelos 2350 – ZIP 90035-003

Porto Alegre, RS

Phone: +55 51 33597828

E-mail: gustavon.araujo@gmail.com

ABSTRACT

Coronary computed tomography with myocardial perfusion imaging (CCTA-MPI) provides data on coronary anatomy and perfusion, and may be useful in the assessment of ischemic coronary artery disease (CAD). Management of angiographically intermediate coronary lesions is challenging, and coronary fractional flow reserve (FFR) evaluation is recommended to assess whether these lesions are functionally significant. Our aim was to evaluate the diagnostic accuracy of CCTA-MPI in patients with stable CAD and at least one angiographically intermediate coronary lesion submitted to FFR. In this single center prospective study, patients with stable CAD and at least one moderate coronary stenosis (50 to 70% by visual estimation) were referred for CCTA-MPI (64-row multidetector) assessment before coronary FFR evaluation. Patients with severe coronary obstructions ($\geq 70\%$) were excluded. The significance level adopted for all tests was 5%. Twenty-eight patients (mean age $60 \pm$ SD years, 54% women) with 33 intermediate coronary obstructions were enrolled. Ten patients (30%) had functionally significant coronary obstructions characterized by $FFR \leq 0.8$. The sensitivity, specificity and accuracy of CCTA-MPI for the detection of functionally significant coronary obstructions were 30%, 100% and 78.8%, respectively. CCTA-MPI positive predictive value (PPV) was 100%, while negative predictive value (NPV) was 76.7%. Correlation coefficient between tests was 0.48 ($p=0.005$). On a novel approach to evaluate intermediate coronary lesions, accuracy of CCTA-MPI was 78.8%. The PPV of an abnormal CCTA-MPI on this population was 100%. suggesting that CCTA-MPI may have a role in the assessment of patients with anatomically identified intermediate coronary lesions.

KEYWORDS: Stable coronary artery disease; Fractional Flow reserve; Computed tomography; Myocardial perfusion imaging.

INTRODUCTION

Management of angiographically intermediate coronary lesions is challenging, and coronary fractional flow reserve (FFR) evaluation is recommended to assess whether these lesions are functionally significant. Although coronary stenosis above 70% are considered severe, approximately one-third of angiographically significant lesions are not functionally significant, defined by an FFR of 0.80 or lower. On the other hand, in individuals with angiographically moderate lesions (stenosis of 50 to 70%), approximately one-third will have functionally significant coronary artery disease (CAD)^{1,2}.

Coronary computed tomography (CCTA) has been consolidated as a powerful tool for the evaluation of patients with suspected CAD. CCTA has a high negative predictive value for the presence of significant coronary stenosis; however, specificity and positive predictive value are lower, particularly when evaluating moderate degrees of luminal stenosis³. In recent years, CCTA with myocardial perfusion imaging (MPI) has been uprising as an interesting non-invasive modality to detect coronary perfusion defects related to atherosclerotic coronary disease⁴, which may increase the diagnostic accuracy of CCTA alone. From a clinical point of view, it is essential to identify hemodynamically significant stenosis, since its treatment reduces outcomes^{5,6}. CCTA-MPI can provide information about anatomy and coronary perfusion in a single examination, potentially providing both a therapeutic strategy decision and prognostic information.

Previous studies have compared CCTA-MPI with coronary angiography and showed promising results, although all presented different methodologies and selected patients with severe CAD⁷⁻⁹. More recently CCTA-MPI has been evaluated in functionally significant lesions defined by FFR, showing reasonable diagnostic accuracy¹⁰⁻¹². Our aim was to evaluate the diagnostic accuracy of CCTA-MPI in patients with stable CAD and intermediate coronary stenosis, using as reference FFR measurement.

METHODS

Study protocol

This was a prospective cohort study conducted in a single center at a tertiary University Hospital. All patients signed informed consent form before entering the study. The protocol of this study and other relevant documents conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the Institutional Research and Ethics Committee. Patients referred to elective cardiac catheterization were eligible if they had at least one visually estimated moderate lesion (50-70% stenosis). Patients with severe coronary lesions ($\geq 70\%$) were excluded.

Patients were referred to CCTA-MPI within a maximum of two weeks of their first coronary angiography, followed by another coronary angiography performed in two weeks in order to perform FFR in moderate lesion(s). FFR evaluation was not executed in the initial coronary angiography due to local health system restrictions in requesting FFR guidewires. If FFR was positive, coronary angioplasty was performed. Exclusion criteria were contraindication to CCTA or dipyridamole (high-grade atrioventricular block, history of bronchospasm), acute coronary syndromes, percutaneous coronary angioplasty in the last six months, previous coronary artery bypass surgery, ejection fraction $< 30\%$, atrial fibrillation, increased serum creatinine than 1.5 mg/dL.

Coronary computed tomography

Prior to CCTA-MPI, all patients were instructed to have a diet free of caffeine 24 hours before examination. CCTA and CCTA-MPI were performed by an experienced radiologist blinded to coronary angiography and FFR using a 64-row multidetector apparatus, which enabled the reconstruction of 128 slices per gantry rotation (Aquilion CX, Toshiba Medical Systems, Ottawara / Japan). Antianginal drugs (except beta-blocker) were discontinued 48 hours before the test.

CCTA-MPI was performed after infusion of dipyridamole 0,56 mg/kg for 4 minutes using electrocardiographic (ECG) synchronization, 0.5 mm / 64 collimation, pitch adapted to heart rate, 100 Kvp tube voltage, 300 mA tube current and craniocaudal direction of acquisition[8]. During dipyridamole infusion, heart rate, blood pressure and symptoms were monitored continuously. At the time of peak stress, between 4-6 minutes after dipyridamole infusion, 60 ml iodinated contrast (370 mgI/mL) was infused at 4.0 mL/sec followed by a 70 mL saline flush. The single helical data acquisition of CCTA-MPI during first-pass enhancement was initiated immediately after visualization of the contrast bolus to reach the left atrium. Immediately after CCTA-MPI, all patients

received IV aminophylline (120 mg) to revert dipyridamole effects.

CCTA was performed up to 1 hour after stress CCTA-MPI (see Text, Supplemental Digital Content 1). Oral and/or intravenous metoprolol was given in order to achieve a resting heart rate of <60 bpm. In addition, patients without contraindications received sublingual nitrate 1-2 minutes after contrast injection.

The dose-length product of CCTA and of CCTA-MPI were recorded to estimate the radiation dose of each procedure and a conversion factor of 0.014 were used to estimate the effective dose.

Coronary computed tomography: Image analysis

The standard 17-segment American College of Cardiology / American Heart Association¹³ was used to identify perfusion defects. Data from CCTA-MPI was assessed using 8 mm multiplanar reformations in the left ventricular (LV) short axis and LV longitudinal axes (2- and 4-chamber). Thicker slices were used to improve resolution for myocardial perfusion analysis (8 mm-thick multiplanar reformatted images), and specific windowing (350 HU amplitude and 150 HU center) was used. Initial assessment of perfusion defects was initiated in the diastolic phase, and for potential reading of artifacts the systolic phase was used for confirmation of perfusion defects. True perfusion defects were defined as subendocardial hypoattenuation involving at least 25% of the transmural extension, present in different phases of the cardiac cycle and within a specific coronary territory (correlation between myocardial territories and corresponding coronary artery was performed according to Cerci et al¹⁴. Two fellowship trained cardiac radiologists performed analysis of the gross angiographic data. They were blinded for the conventional coronary angiography and for the FFR results. Stenosis was graded in minimal (0% to 25%), mild (25% to 50%), moderate (50% to 70%) and severe (> 70%). Disagreements were resolved by consensus.

Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve

Coronary angiography was performed as standard procedure with femoral or radial access using 6F guiding catheter. Operators were blinded to CCTA-MPI results. Each coronary segment was evaluated both visually and through quantitative coronary angiography (QCA) to determine the degree of luminal stenosis. QCA was done only for the initial angiogram and considered positive if ≥ 50 . FFR was performed in all lesions with 50-70% visual stenosis using a 0.014-inch guidewire with a pressure sensor at the

tip (Prime Wire Prestige; Volcano, Japan). After placement of the pressure wire distally to the target lesion, a continuous intravenous infusion of adenosine at a rate of 0.14 mg/kg/min was initiated. FFR is a ratio between mean coronary pressure measured distal to the stenosis and mean proximal pressure measured by the guiding catheter. If within 3 minutes the FFR was 0.80 or less, the stenosis was considered hemodynamically relevant.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range [IQR]) based on the presence of symmetrical and asymmetrical distribution, respectively. The normality of the distribution of each variable was assessed by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were represented by their relative and absolute frequencies. All hypothesis tests had a two-sided significance level of 0.05. Due to the scarcity of similar studies, the sample size was for convenience. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated to predict the ability of CCTA-MPI to identify myocardial ischemia defined as $FFR \leq 0.8$ and $QCA \geq 0.5$. Kappa (κ) statistic values were used to assess the concordance between CCTA-MPI and FFR. Statistical analyses were performed using SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

From 31 initially enrolled patients, 28 completed both CT scan and FFR measurement. Three patients were excluded due to technical failure to perform FFR. Five patients had two intermediate coronary lesions; therefore 33 intermediate coronary obstructions formed our study cohort. Mean age was 60 ± 9 years, and 54% of the patients were women. Patient characteristics are summarized in **Table 1**.

Coronary computed tomography and CCTA-MPI median exposure to radiation was 7.17 [IQR 4.48 - 10.07] mSv and 5.8 [IQR 3.99 -7.91] mSv, respectively, and mean contrast volume was 100 (± 17) ml. CCTA detected the “target vessel” stenosis in 42% of cases, and artifacts such as calcification and stent previously implanted were seen in 40%. Perfusion abnormalities in CCTA-MPI were detected in 3 (9%) of patients, and all of them were in left anterior descending coronary (LAD) artery (**Figure 1**).

Fractional flow reserve median exposure to radiation was 3.47 [IQR 1.70 -5.34]

mSv, and mean contrast volume was 70 (\pm 34) ml. Mean coronary stenosis evaluated by QCA was 47% (\pm 7, minimum 36%, maximum 62%), and 71% of the lesions were in LAD. Ten patients (30%) had functionally significant coronary obstructions characterized by FFR \leq 0.8. The sensitivity, specificity and accuracy of CCTA-MPI for the detection of functionally significant coronary obstructions were 30%, 100% and 78.8%, respectively. CCTA-MPI positive predictive value (PPV) was 100%, while negative predictive value (NPV) was 76.7% (**Table 2**) When compared to QCA, the sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of CCTA-MPI were 90%, 7.69% 57.58%, 60% and 33.33%, respectively. Kappa concordance correlation coefficient between tests CCTA-MPI and FFR was 0.37 (p=0.006).

DISCUSSION

In a study of patients with moderate coronary lesions detected by coronary angiography, computed tomography with myocardial perfusion imaging had high specificity to detect significant coronary lesions evaluated by fractional flow reserve, with low sensitivity. In our knowledge, this was the first time CCTA-MPI and FFR were compared exclusively in patients with moderate lesions, and suggests a new pathway where CCTA-MPI can be performed when coronary anatomy is already known.

An array of myocardial perfusion imaging techniques such as single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI) and CCTA can provide reliable information to determine myocardial ischemia and guide treatment of CAD¹⁵⁻¹⁷. Of those, PET seems to have a slightly higher diagnostic accuracy (DA)¹⁸ but is the most expensive method, and SPECT has the lowest DA probably due to a lower spatial resolution¹⁹. Computed tomography is widely available with a lower cost, and CCTA-MPI has been extensively tested showing high concordance with either noninvasive (SPECT and MRI) or invasive reference (FFR) to detect myocardial ischemia²⁰. CCTA-MPI improves the specificity of CCTA alone for detecting functionally significant stenosis as defined by invasive FFR²¹.

According to our findings, the high specificity and positive predictive value (100%) of CCTA-MPI in patients with moderate coronary may permit to renounce a method with high cost and not absent of risk such as FFR. For example, a positive CCTA-MPI performed before coronary angiography (instead of SPECT, for example) could be

enough to decide to treat a moderate coronary stenosis without FFR measurement. Our results are of particular interest in lower income countries where FFR is still not widely available, or when the operator decides to treat a severe lesion first and opts to clinically observe the patient, leaving the decision of evaluating a moderate lesion to a second moment. Considering its low sensitivity, a negative CCTA-MPI test does not preclude further invasive FFR assessment.

Unlike previous studies evaluating the role of CCTA-MPI to detect functionally relevant coronary lesions compared to FFR, we evaluated exclusively moderate lesions in patients with known coronary anatomy. This unique design had two implications: 1) Sensitivity of CCTA-MPI (30%) was lower than previously described because the lesions were less severe (average stenosis of 47% by QCA) than previous studies; 2) There was no role for resting CCTA since coronary anatomy was already known. Previous studies found that CCTA-MPI improves the specificity of CCTA alone by using the combination of a $\geq 50\%$ stenosis on CCTA and perfusion defect^{10–12}. Knowing that sensitivity of rest CCTA in our study was 82%, combining CCTA and CCTA-MPI would decrease our diagnostic accuracy (79% to 69%).

Recent technological developments have unveiled a non-invasive fractional flow reserve approach using the CCTA dataset which uses computational fluid dynamics to derive FFR from conventional CCTA images, called FFR-CT. Several studies have shown very good diagnostic accuracy of FFR-CT in comparison with invasive FFR^{22–24} and the PLATFORM trial demonstrated the feasibility, safety profile and 1-year outcomes of using this technology in patients with new onset chest pain^{25,26}. Previous studies compared the individual and combined accuracy of dynamic CCTA-MPI and FFR-CT for the identification of functionally relevant coronary artery disease and showed comparable accuracy between both modalities^{27–29}. Although CCTA-MPI and FFR-CT detect myocardial ischemia using different approaches and may be even complementary, a strategy using FFR-CT could obviate the need for CCTA-MPI, particularly because it does not require additional imaging nor administration of vasodilator agents. However, the majority of trials that evaluated the diagnostic performance of FFR-CT used an off-site remote service to analyse CCTA images and provide the FFR-CT values. Site-specific or vendor-provided equivalent FFR-CT solutions will have to be validated to cope with the expected increase in demand of this approach in the years to come. CCTA-MPI is less expensive and time-consuming, and potentially more easily integrated in clinical workflow.

Our study has limitations. First, this was a single-center experience with 28 patients, and these findings need to be confirmed in larger studies. We have included a selected group of symptomatic patients who were considered for revascularization, and the reported accuracy of CCTA-MPI should be interpreted within this context. Nevertheless, this is the typical patient population to be referred for FFR. Second, the 64-row CT used in this study may be considered outdated compared to modern 320-row CTs. Yet this may be a conservative bias, since modern CTs have better spatial resolution and may have even better diagnostic accuracy in this context. Myocardial perfusion defects were assessed by visual analysis (qualitative assessment), a strategy that have been shown to be achieve similar results when compared to quantitative assessment in both CT³⁰. Local inhomogeneity of myocardial attenuation due to beam hardening may have decreased the accuracy of CT MPI in the present study. Nonetheless, strategies to identify a true perfusion defect from artefacts using visual analysis can attenuate this limitation and reduce false positive findings³¹. Finally, the strategy to perform CCTA-MPI first in relation to CCTA was chosen to prioritize the MPI component of the study, since coronary anatomy was not the main target of the study. Although this particular approach may not the most straightforward strategy in clinical practice, since an MPI study would be required only after a non-diagnostic CCTA, the detection of myocardial ischemia is optimized by not having contamination of iodinated contrast from a prior CCTA study.

CONSLUSIONS

In conclusion, computed tomography myocardial perfusion imaging has an excellent specificity and positive predictive value to detect hemodynamically significant moderate coronary lesions evaluated by fractional flow reserve. In case our findings are replicated in larger studies, CCTA-MPI may potentially become a useful tool in the assessment of patients with intermediate coronary obstructions.

REFERENCES

1. Pim A.L. Tonino, M.D., Bernard De Bruyne, M.D., Ph.D., Nico H.J. Pijls, M.D., P. D., Uwe Siebert, M.D., M.P.H., Sc.D., Fumiaki Ikeno, M.D., Marcel van 't Veer, M.Sc., Volker Klauss, M.D., Ph.D., Ganesh Manoharan, M.D., Thomas Engstrøm, M.D., Ph.D., Keith G. Oldroyd, M.D., Peter N. Ver Lee, M.D., Philip A. MacCarthy, M.D., Ph.D., and Willi, for the F. S. I., Tonino, P. A. L., De Bruyne, B., Pijls, N. H. J., Siebert, U., ... FAME Study Investigators. (2009). Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*, 360(3), 213–224.
doi:10.1056/NEJMp1415160
2. Pijls, N. H. J., van Schaardenburgh, P., Manoharan, G., Boersma, E., Bech, J. W., van't Veer, M., ... de Bruyne, B. (2007). Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2105–2111.
doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087
3. Hacker, M., Jakobs, T., Matthiesen, F., Vollmar, C., Nikolaou, K., Becker, C., ... Tiling, R. (2005). Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(8), 1294–1300.
doi:46/8/1294 [pii]
4. Techasith, T., & Cury, R. C. (2011). Stress Myocardial CT Perfusion. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(8), 905–916. doi:10.1016/j.jcmg.2011.04.017
5. Shaw, L. J., Berman, D. S., Maron, D. J., Mancini, G. B. J., Hayes, S. W., Hartigan, P. M., ... Boden, W. E. (2008). 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*, 117(10), 1283–1291. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
6. Beller, G. A., & Zaret, B. L. (2000). Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101(12), 1465–1478. doi:10.1161/01.CIR.101.12.1465
7. Blankstein, R., Shturman, L. D., Rogers, I. S., Rocha-Filho, J. A., Okada, D. R.,

- Sarwar, A., ... Cury, R. C. (2009). Adenosine-Induced Stress Myocardial Perfusion Imaging Using Dual-Source Cardiac Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(12), 1072–1084.
doi:10.1016/j.jacc.2009.06.014
8. Cury, R. C., Magalhães, T. A., Borges, A. C., Shiozaki, A. A., Lemos, P. A., Júnior, J. S., ... Rochitte, C. E. (2010). Dipyridamole Stress and Rest Myocardial Perfusion by 64-Detector Row Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*, 106(3), 310–315. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.025
 9. Rocha-Filho, J. A., Blankstein, R., Shturman, L. D., Bezerra, H. G., Okada, D. R., Rogers, I. S., ... Cury, R. C. (2010). Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology*, 254(2), 410–9. doi:10.1148/radiol.09091014
 10. Bamberg, F., Becker, A., Schwarz, F., Marcus, R. P., Greif, M., von Ziegler, F., ... Nikolaou, K. (2011). Detection of Hemodynamically Significant Coronary Artery Stenosis: Incremental Diagnostic Value of Dynamic CT-based Myocardial Perfusion Imaging. *Radiology*, 260(3), 689–698. doi:10.1148/radiol.11110638
 11. Ko, B. S., Cameron, J. D., Meredith, I. T., Leung, M., Antonis, P. R., Nasis, A., ... Seneviratne, S. K. (2012). Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: A comparison with fractional flow reserve. *European Heart Journal*, 33(1), 67–77.
doi:10.1093/eurheartj/ehr268
 12. Greif, M., Von Ziegler, F., Bamberg, F., Tittus, J., Schwarz, F., D'Anastasi, M., ... Becker, A. (2013). CT stress perfusion imaging for detection of haemodynamically relevant coronary stenosis as defined by FFR. *Heart*, 99(14), 1004–1011. doi:10.1136/heartjnl-2013-303794
 13. Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., ... Verani, M. S. (2002). Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 4(2), 203–210. doi:10.1081/JCMR-120003946
 14. Cerci, R. J., Arbab-Zadeh, A., George, R. T., Miller, J. M., Vavere, A. L., Mehra, V., ... Lima, J. A. C. (2012). Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories an algorithm for the core320 multicenter study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.970608

15. Kajander, S., Joutsiniemi, E., Saraste, M., Pietilä, M., Ukkonen, H., Saraste, A., ... Knuuti, J. (2010). Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*, *122*(6), 603–613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009
16. Danad, I., Uusitalo, V., Kero, T., Saraste, A., Raijmakers, P. G., Lammertsma, A. A., ... Knuuti, J. (2014). Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: Cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁵O]H₂O PET imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(14), 1464–1475. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.069
17. Rieber, J., Huber, A., Erhard, I., Mueller, S., Schweyer, M., Koenig, A., ... Klauss, V. (2006). Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: A comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *European Heart Journal*, *27*(12), 1465–1471. doi:10.1093/eurheartj/ehl039
18. Danad, I., Raijmakers, P. G., Driessen, R. S., Leipsic, J., Raju, R., Naoum, C., ... Knaapen, P. (2017). Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiology*, *2*(10), 1100–1107. doi:10.1001/jamacardio.2017.2471
19. Yang, Z., Zheng, H., Zhou, T., Yang, L. F., Hu, X. F., Peng, Z. H., ... Sun, G. (2015). Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with SPECT, CT and MR compared to fractional flow reserve as reference standard. *International Journal of Cardiology*. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.091
20. Lu, M., Wang, S., Sirajuddin, A., Arai, A. E., & Zhao, S. (2018). Dynamic stress computed tomography myocardial perfusion for detecting myocardial ischemia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, *258*, 325–331. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.095
21. Gonzalez, J. A., Lipinski, M. J., Flors, L., Shaw, P. W., Kramer, C. M., & Salerno, M. (2015). Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology*, *116*(9), 1469–1478. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.078

22. Koo, B. K., Erglis, A., Doh, J. H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H. S., ... Min, J. K. (2011). Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066
23. Min, J. K., Leipsic, J., Pencina, M. J., Berman, D. S., Koo, B. K., Van Mieghem, C., ... Mauri, L. (2012). Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. doi:10.1001/2012.jama.11274
24. Nørgaard, B. L., Leipsic, J., Gaur, S., Seneviratne, S., Ko, B. S., Ito, H., ... Achenbach, S. (2014). Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043
25. Douglas, P. S., Pontone, G., Hlatky, M. A., Patel, M. R., Norgaard, B. L., Byrne, R. A., ... De Bruyne, B. (2015). Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: The prospective longitudinal trial of FFRCT: Outcome and resource impacts study. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv444
26. Douglas, P. S., De Bruyne, B., Pontone, G., Patel, M. R., Norgaard, B. L., Byrne, R. A., ... Hlatky, M. A. (2016). 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057
27. Coenen, A., Rossi, A., Lubbers, M. M., Kurata, A., Kono, A. K., Chelu, R. G., ... Nieman, K. (2017). Integrating CT Myocardial Perfusion and CT-FFR in the Work-Up

Figure 1 (A-F): Stress (A, C) and rest (B, D) myocardial perfusion computed tomography images in the short axis (A, B) and vertical long axis (C, D) of the left ventricle showing a subendocardial stress-induced perfusion defect in the anterior wall (arrows in A and C). Coronary angiography in left anterior oblique cranial projection (E) demonstrating a moderate stenosis (QCA 40%) in the left anterior descending artery (arrow in E). Fractional flow reserve tracing corresponding to the left anterior descending artery moderate lesion (F).

Supplemental Digital Content 1 . docx