



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MÁRCIA ISABEL CARDOSO RIBEIRO

***Avaliação da gravidade de lesões coronárias intermédias por  
guia de pressão em doentes transplantados cardíacos: tão  
precisa como nas lesões em coração nativo?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

POFESSORA DOUTORA ELISABETE SOFIA AZENHA BALHAU JORGE

DRA PATRÍCIA MARQUES ALVES

ABRIL/2019

# **Avaliação da gravidade de lesões coronárias intermédias por guia de pressão em doentes transplantados cardíacos: tão precisa como nas lesões em coração nativo?**

Márcia Isabel Cardoso Ribeiro<sup>1</sup>, Elisabete Sofia Azenha Balhau Jorge<sup>2</sup>, Patrícia Marques Alves<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
marciacardosoribeiro@gmail.com

<sup>2</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Departamento de Cardiologia  
elisabetejorge@gmail.com

<sup>3</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Departamento de Cardiologia  
pat.marques.alves@gmail.com

ABRIL, 2019

## Índice

Índice de tabelas .....	3
Lista de siglas e abreviaturas.....	4
Resumo .....	5
<i>Abstract</i> .....	7
INTRODUÇÃO .....	9
MÉTODOS .....	12
RESULTADOS .....	13
DISCUSSÃO .....	16
CONCLUSÕES .....	20
Agradecimentos .....	21
Bibliografia .....	22

## Índice de tabelas

Tabela 1 – Caracterização demográfica e clínica da população em estudo.....	13
Tabela 2 – Caracterização da população relativamente à doença coronária .....	14
Tabela 3 – Valores médios de FFR e iFR consoante artéria coronária envolvida.....	14
Tabela 4 – Dados do seguimento clínico.....	15

## Lista de siglas e abreviaturas

<b>ALH</b>	Antigénios de leucócitos humanos	
<b>CD</b>	Artéria coronária direita	
<b>Cx</b>	Artéria circunflexa	
<b>DA</b>	Artéria descendente anterior	
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crónica	
<b>ECG</b>	Eletrocardiografia	
<b>ESC/EACTS</b>	European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery	Sociedade Europeia de Cardiologia/Associação Europeia para a Cirurgia Cardio-Torácica
<b>F</b>	Feminino	
<b>FFR</b>	Fractional flow reserve	Reserva de fluxo fracionada
<b>ICP</b>	Intervenção coronária percutânea	
<b>iFR</b>	Instantaneous wave-free ratio	Índice instantâneo no período livre de ondas
<b>ISHLT</b>	International Society for Heart and Lung Transplantation	Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar
<b>IVUS</b>	Intravascular ultra sound	Ecografia intravascular
<b>M</b>	Masculino	
<b>MACE</b>	Major adverse cardiac events	Eventos cardíacos adversos major
<b>OM</b>	Artéria obtusa marginal	
<b>VAC</b>	Vasculopatia do aloenxerto cardíaco	

## **Resumo**

### **Introdução e objetivos**

A doença coronária é a causa mais importante de morbimortalidade após o transplante cardíaco. A avaliação funcional invasiva tem revelado maior precisão na classificação das lesões coronárias, comparativamente com a avaliação baseada apenas na angiografia coronária e encontra-se bem validada na população de não transplantados cardíacos. Contudo, na população de transplantados cardíacos, a evidência científica relativa à avaliação funcional invasiva de lesões coronárias intermédias limita-se à publicação de casos clínicos isolados.

Este estudo tem dois objetivos principais: 1) análise retrospectiva de todos os casos em que foi utilizada avaliação funcional em doentes transplantados cardíacos no nosso centro e 2) criação de um protocolo prospetivo para avaliação por iFR da gravidade de lesões intermédias em doentes transplantados cardíacos.

### **Métodos**

Foi analisada retrospectivamente uma base de dados, previamente anonimizada, que inclui doentes transplantados cardíacos em seguimento angiográfico no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia de Intervenção do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra. Este estudo analisou os doentes com pelo menos uma lesão coronária submetida a avaliação funcional por FFR ou iFR desde janeiro de 2014 até abril de 2018. Foi criado um protocolo de avaliação funcional de lesões coronárias intermédias em doentes transplantados cardíacos, com vista ao desenvolvimento de um estudo prospetivo e multicêntrico.

### **Resultados**

A prevalência de doença coronária na nossa população de doentes transplantados cardíacos foi de 32%. Dos 39 doentes com doença coronária identificada por angiografia, 9 foram submetidos a avaliação funcional por FFR/iFR. Este procedimento decorreu com sucesso e sem complicações em todos os casos. Obtiveram-se resultados positivos para isquémia em 5 das lesões avaliadas, tendo sido estas submetidas a angioplastia coronária. Cinco doentes tinham lesões funcionalmente não significativas, tendo sido orientados para tratamento conservador. Durante o seguimento clínico destes doentes, não ocorreu nenhuma morte de causa cardiovascular nem nenhuma síndrome coronária aguda.

Construímos um protocolo prospetivo para avaliação por iFR da gravidade de lesões intermédias em doentes transplantados cardíacos, com o objetivo de validar a utilização desta técnica e o respetivo limiar de deteção nesta população específica de doentes.

### **Conclusões**

Nesta população específica de doentes transplantados cardíacos, a avaliação funcional invasiva decorreu com sucesso e sem complicações em todos os casos. As lesões funcionalmente significativas foram tratadas por angioplastia e as negativas foram orientados para terapêutica médica otimizada. Durante o seguimento clínico destes doentes, não se verificou nenhuma síndrome coronária aguda nem nenhuma morte de causa cardiovascular, evidenciando a segurança da avaliação funcional invasiva neste contexto. Estes resultados necessitam de validação por um estudo prospetivo de dimensão adequada.

### **Palavras-chave**

Lesões coronárias intermédias; reserva de fluxo fraccionada; avaliação funcional invasiva; transplante cardíaco; vasculopatia do enxerto cardíaco.

## ***Abstract***

### ***Introduction and objectives***

Coronary artery disease is the most significant cause of morbidity and mortality after cardiac transplantation. Invasive functional evaluation has revealed a greater precision in the classification of coronary lesions compared to the evaluation based on coronary angiography alone, and is well validated in the non-transplanted cardiac population. However, in the cardiac transplant population, the scientific evidence regarding the invasive functional evaluation of intermediate coronary lesions is limited to the publication of isolated clinical cases.

This study has two main objectives: 1) retrospective analysis of all cases where functional evaluation was used in cardiac transplant patients at our center and 2) creation of a prospective protocol for iFR assessment of the severity of intermediate lesions in cardiac transplant patients.

### ***Methods***

We retrospectively analyzed a database, previously anonymized, that included transplanted cardiac patients in an angiographic follow-up at the Laboratory of Hemodynamics and Interventional Cardiology of the University Hospital Center of Coimbra – University Hospitals of Coimbra. This study looked at patients with at least one coronary lesion undergoing functional evaluation by FFR or iFR from January 2014 to April 2018. A protocol for the functional evaluation of intermediate coronary lesions in cardiac transplant patients was designed for the development of a prospective and multicenter study.

### ***Results***

The prevalence of coronary artery disease in our population of cardiac transplant patients was 32%. Of the 39 patients with coronary disease identified by angiography, nine underwent FFR/iFR functional evaluation. This procedure was successful and uncomplicated in all cases. Positive ischemia results were obtained in 5 of the lesions evaluated, and these were submitted to coronary angioplasty. Five patients had functionally insignificant lesions and were assigned conservative treatment. During the clinical follow-up of these patients, no cardiovascular death or acute coronary syndrome occurred.

We constructed a prospective protocol for iFR assessment of the severity of intermediate lesions in cardiac transplant recipients in order to validate the use of this technique and its detection threshold in this specific population of patients.

### ***Conclusions***

In this specific population of cardiac transplant patients, invasive functional evaluation was successful and uncomplicated in all cases. Functionally significant lesions were treated by angioplasty; insignificant lesions were treated with and optimized medical therapy. Invasive functional evaluation was found to be safe in this context, as demonstrated by the fact that no patient was found to have acute coronary syndrome or cardiovascular death during follow up. These results will need validation by a prospective study of adequate size.

### ***Keywords***

Intermediate coronary lesions; fractional flow reserve; invasive functional evaluation; heart transplantation; cardiac allograft vasculopathy.

## INTRODUÇÃO

A doença coronária é a causa mais importante de morbidade e mortalidade após o transplante cardíaco. Trata-se essencialmente de um fenómeno imunológico conhecido como vasculopatia do aloenxerto cardíaco (VAC), embora contribuam outros fatores, nomeadamente a aterosclerose presente no dador.<sup>1-3</sup> A VAC é uma doença complexa e multifatorial que permanece mal compreendida devido à variedade de mecanismos envolvidos.

Ao contrário das lesões ateroscleróticas no coração nativo – focais, excêntricas e essencialmente localizadas ao epicárdio proximal, a VAC caracteriza-se por um conjunto de alterações vasculares que comprometem as camadas íntima, média e/ou adventícia das artérias e veias, afetando não só as artérias coronárias epicárdicas mas também a microcirculação. A proliferação de músculo liso, a acumulação de células inflamatórias e a deposição de lípidos parecem estar na base do espessamento concêntrico da camada íntima.<sup>2-4</sup>

A fisiopatologia da VAC envolve uma interação complexa de fatores imunes e não imunes, potenciadores de inflamação vascular e que resultam na lesão do endotélio e em respostas celulares fibroproliferativas.<sup>5</sup>

As células endoteliais do aloenxerto expressam antigénios de leucócitos humanos (ALH) estranhos que são reconhecidos pelos linfócitos-T do recetor. Estes, por sua vez, produzem citocinas que estimulam a proliferação de linfócitos-T e a regulação de moléculas de adesão do endotélio, resultando na ativação e recrutamento de células inflamatórias endoteliais.<sup>6</sup> Os macrófagos recrutados pela camada íntima segregam também citocinas e fatores de crescimento que levam à migração de células de músculo liso para esta camada e à sua consequente proliferação e deposição na matriz extracelular.<sup>7,8</sup> Assim, ALH circulantes têm sido associados a rejeição do aloenxerto e ao desenvolvimento de VAC.<sup>3,8</sup>

Os fatores não imunes predisponentes para a VAC incluem os clássicos fatores de risco vascular presentes no dador e/ou no recetor (idade, sexo masculino, obesidade, hipertensão arterial, hiperglicémia, dislipidémia e tabagismo), a doença cardíaca isquémica e a lesão de isquémia-reperusão, causando dano inflamatório e disfunção endotelial.<sup>2</sup> A infeção por Citomegalovírus está também associada com o desenvolvimento de VAC, pelo favorecimento de um meio pro-aterogénico através da produção de citocinas inflamatórias, expressão de moléculas de adesão e proliferação de células do músculo liso.<sup>9</sup>

A VAC é uma entidade de fisiopatologia complexa, mas também muito desafiante em termos de diagnóstico. Sendo uma doença clinicamente silenciosa, devido à deservação

do aloenxerto, eventos cardiovasculares major, como o enfarte agudo do miocárdio, podem ocorrer sem sintomas de angina. O facto de ser uma vasculopatia com atingimento dos vasos de forma difusa dificulta a utilização de métodos diagnósticos não invasivos, que se baseiam na deteção de lesões coronárias com obstruções limitativas de fluxo para o seu diagnóstico precoce.<sup>10</sup>

De acordo com as recomendações atuais da ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), a coronariografia deve ser realizada com uma periodicidade anual ou bianual, de forma a monitorizar o desenvolvimento da VAC.<sup>11</sup> Embora a angiografia coronária seja o método de rastreio proposto, a sua sensibilidade na deteção da doença coronária do enxerto cardíaco é baixa, com um valor preditivo positivo inferior a 50%.<sup>12</sup> Assim, a ecografia intravascular (IVUS) é atualmente reconhecida como o método diagnóstico mais sensível para a deteção precoce da VAC.<sup>10</sup>

O estudo angiográfico pode também ser complementado com a avaliação funcional através do FFR (fractional flow reserve) ou iFR (instantaneous wave-free ratio). O FFR é um índice invasivo do grau funcional da estenose coronária, sendo definido como a razão entre o fluxo de sangue máximo na artéria estenótica e o fluxo de sangue máximo normal, obtido em hiperémia através da administração de vasodilatadores. Pode ser facilmente medido durante a angiografia coronária, através de uma guia de pressão, calculando-se a razão entre a pressão da coronária distal à lesão e a pressão da coronária proximal à lesão ou aorta. O seu valor normal é entre 0,94 e 1,0 e um FFR<0,80 está associado a isquémia do miocárdio.<sup>13-18</sup> O iFR é um índice fisiológico desenvolvido para avaliar o impacto funcional da doença coronária, medindo a gravidade funcional da lesão através de uma razão de pressão translesional. Assim, este índice é calculado medindo o gradiente de pressão de repouso através de uma lesão coronária durante a diástole, quando a resistência microvascular é baixa e estável. O iFR difere fundamentalmente do FFR porque não necessita de ser calculado durante hiperémia, evitando a utilização de vasodilatadores.<sup>19,20</sup> Estudos prévios demonstraram 80 a 85% de concordância entre o iFR e o FFR na classificação das lesões hemodinamicamente significativas quando o limiar do iFR é de 0,89.<sup>20,21</sup> Isto é, valores de 0,89 ou inferiores gerados pelo iFR são equivalentes ao limite de 0,80 do FFR e servem como um indicador de isquémia.<sup>22</sup> Na população de não transplantados cardíacos, o papel da avaliação funcional invasiva com FFR e/ou iFR está bem estabelecido e é muito consistente.<sup>14-16,23</sup> Contudo, na população de transplantados cardíacos com doença coronária, a sua utilização não está validada e a evidência científica limita-se à publicação de casos clínicos isolados.

Este estudo tem dois objetivos principais: 1) análise retrospectiva de todos os casos em que foi utilizada avaliação funcional em doentes transplantados cardíacos no nosso centro e 2) criação de um protocolo prospetivo para avaliação por iFR da gravidade de lesões intermédias em doentes transplantados cardíacos.

## MÉTODOS

Para concretizar o primeiro objetivo do trabalho, foi analisada retrospectivamente uma base de dados institucional, construída prospectivamente e inserida no registo nacional de transplantes cardíacos, previamente anonimizada e que inclui doentes transplantados cardíacos em seguimento angiográfico regular no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia de Intervenção do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra.

Foram estudados especificamente os doentes com pelo menos uma lesão coronária submetida a avaliação funcional por FFR ou iFR desde janeiro de 2014 até abril de 2018. Para todos os doentes incluídos no estudo foram analisados os seguintes parâmetros: idade, género, tempo decorrido desde o transplante cardíaco, presença de hipertensão arterial, dislipidémia, tabagismo, diabetes, fibrilhação auricular e resultados da avaliação funcional por FFR/iFR. Os indicadores de seguimento clínico utilizados foram: mortalidade, síndrome coronária aguda e insuficiência cardíaca.

Os dados foram expressos em percentagens e em frequências para as variáveis discretas e em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana [intervalo interquartis] para as variáveis contínuas.

## RESULTADOS

Foram incluídos 121 doentes transplantados cardíacos submetidos a angiografia coronária entre janeiro de 2014 e abril de 2018 no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia de Intervenção do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra.

Dos 121 doentes submetidos a transplante cardíaco, 39 tinham doença coronária (32%) e destes, 9 tinham pelo menos uma lesão coronária intermédia que foi avaliada por FFR/iFR. As características demográficas e clínicas destes doentes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização demográfica e clínica da população em estudo

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Idade	62	59	45	70	64	40	39	41	65
Género	M	M	F	M	F	F	M	M	M
Anos após transplante	1	6	2	5	8	13	11	6	7
Hipertensão arterial	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Diabetes mellitus	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Dislipidemia	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Tabagismo	Ex-fumador	Ex-fumador	Não						
Fibrilhação auricular	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não

Legenda: M – masculino; F – feminino.

A idade mediana foi de 59 anos [41-64 anos], 6 pacientes eram do género masculino e 3 do género feminino. Relativamente às principais comorbilidades, 8 pacientes tinham hipertensão arterial, 6 tinham diabetes, 6 dislipidemia, 3 fibrilhação auricular e 2 tinham história de tabagismo.

Dos 9 doentes estudados, 6 tinham doença coronária na artéria descendente anterior (DA), 3 na coronária direita (CD), 3 na circunflexa (Cx) e 1 na obtusa marginal (OM), sendo que 3 dos pacientes apresentaram alterações em mais do que uma artéria, como se pode verificar na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização da população relativamente à doença coronária

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Doença coronária	DA	Cx/OM	DA/Cx	DA	DA/Cx/CD	DA	CD	CD	DA
Gravidade lesão (%)	75	50/50	50/75	75	50/90/75	50	50	50	75
FFR	0,74	0,90	0,89/0,94	0,74	0,82/-/0,81	-	0,90	0,86	0,78
iFR	-	-	-	-	0,77/-/0,85	0,90	-	-	-
Angioplastia	DA	-	-	DA	DA/-/CD	-	-	-	DA

Legenda: FFR – fractional flow reserve; iFR – instantaneous wave-free ratio; CD – coronária direita; Cx – circunflexa; DA – descendente anterior; OM – obtusa marginal.

O FFR/iFR foi avaliado com sucesso e sem complicações em todos os casos, apresentando-se os valores médios na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores médios de FFR e iFR consoante artéria coronária envolvida

	FFR			iFR		
	Nº de artérias	FFR médio	Desvio padrão	Nº de artérias	iFR médio	Desvio padrão
DA	5	0,794	0,056	2	0,835	0,065
Cx	1	0,940	0	-	-	-
OM	1	0,900	0	-	-	-
CD	3	0,857	0,037	1	0,850	0

Legenda: FFR – fractional flow reserve; iFR – instantaneous wave-free ratio; CD – coronária direita; Cx – circunflexa; DA – descendente anterior; OM – obtusa marginal.

O FFR apresentou valores <0,80 em 30% dos casos e em 20% verificou-se um FFR<0,75. O iFR apresentou valores <0,89 em 33% das avaliações. Assim, o FFR/iFR foi positivo em 5 avaliações, que resultaram em angioplastia: 4 na artéria descendente anterior (DA) e 1 na coronária direita (CD).

O tempo mediano de seguimento clínico foi de 27 meses [17-31 meses]. Durante este período não se observaram eventos de síndrome coronário agudo nem mortes de

causa cardiovascular, 2 pacientes desenvolveram insuficiência cardíaca e registaram-se 2 mortes de causa não cardíaca (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados do seguimento clínico

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Morte	-	-	-	-	-	-	Sim (não CV)	-	Sim (não CV)
Síndrome coronária aguda	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuficiência cardíaca aguda	-	-	-	Sim	-	-	Sim	-	-

Legenda: CV – cardiovascular.

## DISCUSSÃO

A prevalência de doença coronária nesta população de doentes transplantados cardíacos foi de 32%. Dos doentes com doença coronária identificada por angiografia (n=39), 9 foram submetidos a avaliação funcional por FFR/iFR de lesões coronárias de gravidade intermédia. Obtiveram-se resultados positivos para isquémia em 5 das lesões avaliadas, tendo sido estas submetidas a angioplastia coronária. Cinco doentes tinham lesões funcionalmente não significativas, tendo sido orientados para tratamento conservador. Relativamente ao seguimento clínico destes doentes, ocorreram duas mortes de causa não cardiovascular.

A avaliação funcional invasiva das lesões coronárias por FFR/iFR é uma forma prática, simples, segura e robusta de conhecer, intra-procedimento, o impacto funcional provocado pela estenose em causa.<sup>24</sup> De acordo com o estudo DEFER, que fez o seguimento a 1, 5 e 15 anos de doentes com lesões coronárias de gravidade intermédia, avaliadas por FFR, protelar a intervenção coronária percutânea (ICP) de uma estenose funcionalmente não significativa esteve associado a um prognóstico favorável.<sup>13,16,25</sup> Outro estudo multicêntrico aleatorizado, o estudo FAME, também avaliou lesões intermédias por FFR, concluindo que a angioplastia guiada por um valor de  $FFR \leq 0,80$  se associou a uma redução da mortalidade e de enfarte agudo do miocárdio quando comparado com a angioplastia decidida apenas com base na informação angiográfica. O estudo multicêntrico POST-IT, realizado em Portugal e com uma metodologia semelhante à do estudo FAME, corroborou os resultados dos estudos anteriores.<sup>23</sup> O FFR/iFR surge assim com um papel preponderante no seguimento de pacientes com doença coronária, otimizando não só a estratégia de tratamento como também os custos associados.<sup>24</sup> Por outro lado, demonstrou-se que a ICP em transplantados cardíacos está associada a uma incidência de reestenose superior à da população de doentes não transplantados, contribuindo para a perda do aloenxerto.<sup>26</sup> Desta forma, a utilização do FFR/iFR na avaliação funcional e na classificação da gravidade das lesões ganha ainda mais importância, evitando as complicações associadas à implantação de *stents* desnecessários. Contudo, o FFR apresenta algumas limitações. Como foi referido anteriormente, este índice utiliza a relação linear entre pressão e fluxo num ponto de resistência intracoronária aumentada. No entanto, a resistência intracoronária muda periodicamente durante um ciclo cardíaco, resultado da interação entre o miocárdio e a microvasculatura durante a sístole (alta resistência intracoronária, compressão da microvasculatura) e a diástole.<sup>27</sup> No sentido de minimizar este efeito, é administrado um vasodilatador, normalmente a adenosina, para induzir hiperémia, com o objetivo de promover um fluxo sanguíneo constante, otimizando as condições para o cálculo do FFR, que pode ser feito em vários ciclos cardíacos.<sup>22</sup> O uso de adenosina, para além do

custo adicional, prolonga o tempo do procedimento e pode associar-se a efeitos adversos importantes, como dispneia, pressão torácica, hipotensão e bloqueio auriculoventricular, podendo estar contra-indicado em pacientes com asma, DPOC e bradicardia. Por outro lado, embora o FFR forneça resultados precisos na avaliação de lesões únicas, em vasos com múltiplas lesões este processo é mais complexo e demorado.<sup>28-30</sup> Num estudo comparativo entre índices funcionais de avaliação da gravidade das lesões coronárias (iFR-SWEDEHEART), concluiu-se que o desconforto torácico provocado pela adenosina durante a obtenção do FFR, poderia condicionar o estudo de lesões adicionais em doentes com doença multivaso.<sup>31</sup>

Ao utilizar o período diastólico, em que a resistência vascular é naturalmente baixa, o iFR dispensa a administração de fármacos vasodilatadores, com todos os constrangimentos já referidos.<sup>20,21,31</sup> Por outro lado, este índice revelou a capacidade de atingir uma maior velocidade de fluxo durante a medição, o que permite uma melhor discriminação de estenoses hemodinamicamente significativas.<sup>22</sup> O iFR tem a sua avaliação simplificada sendo o seu cálculo baseado apenas nos sinais de pressão, o que permite que o processo seja executado independentemente da eletrocardiografia (ECG).<sup>32</sup> De acordo com dois grandes estudos multicêntricos – iFR-SWEDEHEART e DEFINE-FLAIR, entre os doentes com indicação para avaliação funcional da estenose da artéria coronária, verificou-se que a estratégia de revascularização guiada pelo iFR não era inferior a uma estratégia de revascularização guiada pelo FFR em relação à taxa de eventos cardíacos adversos major no período de seguimento de 12 meses após o procedimento.<sup>20,31</sup> Além disso, pelos pressupostos em que assenta o cálculo do iFR, o uso deste índice permite uma avaliação mais funcional e fisiológica da estenose da artéria coronária, o que tem implicações na decisão de revascularização.<sup>29</sup> Neste sentido, o iFR foi recentemente adotado como uma recomendação de Classe-I nas diretrizes ECS/EACTS (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery) de 2018 sobre revascularização do miocárdio.<sup>33</sup>

A reduzida dimensão da amostra implica ausência de poder estatístico para realizar uma análise estatística credível. Desta forma, optámos por fazer uma análise descritiva dos casos individuais. No entanto, acreditamos na importância e no impacto clínico que teria a utilização da avaliação funcional para guiar a decisão de intervenção percutânea nesta população específica. Assim, propõe-se um protocolo para desenvolvimento de um estudo prospetivo de avaliação de lesões coronárias intermédias por iFR em doentes transplantados cardíacos.

## Protocolo do estudo

### Descrição sumária do estudo

A doença coronária é a causa mais importante de morbidade e mortalidade após o transplante cardíaco. Embora a angiografia coronária seja o método de rastreio proposto, a sua sensibilidade na deteção da doença coronária do enxerto cardíaco é baixa, com um valor preditivo positivo inferior a 50%.<sup>12</sup> Na população de não transplantados cardíacos, o valor da avaliação funcional invasiva com FFR e/ou iFR está bem estabelecido e é muito consistente.<sup>14-16,23</sup> Contudo, na população de transplantados cardíacos com doença coronária, a sua utilização não está validada e a evidência científica limita-se à publicação de casos clínicos isolados.

O principal objetivo do estudo é obter dados sobre os resultados clínicos da avaliação funcional invasiva por iFR em doentes transplantados cardíacos (utilizando a guia de pressão Volcano, Philips), de forma a poder validar a utilização desta técnica e o respetivo limiar de deteção nesta população específica de doentes.

### Desenho do estudo

Estudo nacional, multicêntrico, prospetivo, consecutivo (doentes não selecionados), observacional e anonimizado, incluindo todos os doentes transplantados cardíacos referenciados para realização de angiografia coronária segundo o protocolo padrão de seguimento dos doentes transplantados cardíacos, em que pelo menos uma lesão coronária seja avaliada por iFR.

Todos os centros de cardiologia de intervenção portugueses que realizam seguimento angiográfico de doentes transplantados cardíacos e que utilizam iFR serão convidados a participar no estudo.

A estratégia terapêutica para cada doente será decidida pelo operador. Contudo, recomenda-se que para um valor de  $iFR < 0,89$  seja ponderada revascularização miocárdica e acima desse valor recomenda-se protelar a revascularização.

Todos os doentes terão que assinar o consentimento informado e será possível retirar o consentimento em qualquer momento do estudo.

A informação clínica dos doentes e os dados do procedimento serão colhidos prospetivamente e guardados sob a forma de "electronic case report form".

### Seguimento clínico

Propõe-se um seguimento clínico de 1 ano, 2 e 5 anos.

## **Critérios de Elegibilidade**

### **Critérios de seleção**

- Serão incluídos de forma consecutiva todos os doentes transplantados cardíacos, com mais de 18 anos de idade, referenciados para realização de angiografia coronária e com doença coronária avaliada por iFR.

### **Critérios de exclusão**

- Recusa do doente em participar no estudo e em assinar o consentimento informado.

## **Endpoints**

### **Endpoint primário**

Endpoint combinado de MACE – eventos cardíacos adversos major, incluindo morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio e revascularização coronária.

### **Endpoints secundários**

- Mortalidade cardiovascular;
- Mortalidade global;
- Enfarte agudo do miocárdio;
- Revascularização coronária.

Legenda: FFR – fractional flow reserve; iFR – instantaneous wave-free ratio; MACE – eventos cardíacos adversos major.

## CONCLUSÕES

A prevalência de doença coronária na nossa população de doentes transplantados cardíacos foi de 32%. Dos 39 doentes com doença coronária identificada por angiografia, 9 foram submetidos a avaliação funcional por FFR/iFR. Este procedimento decorreu com sucesso e sem complicações em todos os casos. Obtiveram-se resultados positivos para isquémia em 5 das lesões avaliadas, tendo sido estas submetidas a angioplastia coronária. Cinco doentes tinham lesões funcionalmente não significativas, tendo sido orientados para tratamento conservador. Durante o seguimento clínico destes doentes, não se verificou nenhuma síndrome coronária aguda nem nenhuma morte de causa cardiovascular, evidenciando a segurança da avaliação funcional invasiva neste contexto.

Construímos um protocolo prospetivo para avaliação por iFR da gravidade de lesões intermédias em doentes transplantados cardíacos, com o objetivo de validar a utilização desta técnica e o respetivo limiar de deteção nesta população específica de doentes.

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Elisabete Jorge, orientadora, e à Dra Patrícia Alves, co-orientadora, pela colaboração, motivação e disponibilidade.

Ao meu marido e aos meus filhos que tornaram este percurso possível.

Aos meus pais e à minha irmã pelo apoio de sempre.

## Bibliografia

1. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(4):367–77.
2. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft Vasculopathy the Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):80–91.
3. Lee M, Rigved T, Fearon W, Kirtane A, Patel A, Patel C, et al. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92:527–36.
4. Syeda B, Roedler S, Schukro C, Yahya N, Zuckermann A, Glogar D. Transplant coronary artery disease: Incidence, progression and interventional revascularization. *Int J Cardiol.* 2005;104(3):269–74.
5. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, Iyisoy A, Magyar WA, Crowe TD, et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: Results from a 5-year serial intravascular remodeling. 2001;104:653–7.
6. Zhang XP, Kelemen SE, Eisen HJ. Quantitative assessment of cell adhesion molecule gene expression in endomyocardial, biopsy specimens from cardiac transplant recipients using competitive polymerase chain reaction. *Transplantation.* 2000;70(3):505–13.
7. Jindra PT, Jin YP, Rozengurt E, Reed EF. HLA class I antibody-mediated endothelial cell proliferation via the mTOR pathway. *J Immunol (Baltimore, Md 1950)* [Internet]. 2008;180(4):2357–66.
8. Tambur AR, Pamboukian S V., Costanzo MR, Herrera ND, Dunlap S, Montpetit M, et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation.* 2005;80(8):1019–25.
9. Delgado JF, Reyne AG, De Dios S, López-Medrano F, Jurado A, Juan RS, et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015;34(8):1112–9.
10. Calé R, Rebocho MJ, Aguiar C, Almeida M, Queiroz E Melo J, Silva JA. Diagnóstico, prevenção e tratamento da doença vascular do aloenxerto. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(11):721–30.

11. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2010;29(8):914–56.
12. Hirohata A, Nakamura M, Waseda K, Honda Y, Lee DP, Vagelos RH, et al. Changes in coronary anatomy and physiology after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2007;99(11):1603–7.
13. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928–34.
14. Fearon WF, Tonino PAL, De Bruyne B, Siebert U, Pijls NHJ. Rationale and design of the fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation (FAME) study. *Am Heart J*. 2007;154(4):632–6.
15. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-Year follow-up of the FAME (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;56(3):177–84.
16. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Jan 23];386(10006):1853–60.
17. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, Rezaee M, Vagelos RH, Hunt SA, et al. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic investigation for transplant arteriopathy (PITA study). *Circulation*. 2003;108(13):1605–10.
18. Fearon WF, Felix R, Hirohata A, Sakurai R, Jose PO, Yamasaki M, et al. The effect of negative remodeling on fractional flow reserve after cardiac transplantation. *Int J Cardiol*. 2017;241:283–7.
19. Petraco R, Al-Lamee R, Gotberg M, Sharp A, Hellig F, Nijjer SS, et al. Real-time use of instantaneous wave-free ratio: Results of the ADVISE in-practice: An international, multicenter evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Am Heart J* [Internet]. 2014;168(5):739–48.

20. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(19):1824–34.
21. Sen S, Escaned J, Malik I, Mikhail G, Foale R, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave–intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(15):1392–402.
22. Baumann S, Chandra L, Skarga E, Renker M, Borggrefe M, Akin I, et al. Instantaneous wave-free ratio (iFR) to determine hemodynamically significant coronary stenosis: a comprehensive review. *World J Cardiol* [Internet]. 2018;10(12):267–77.
23. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(7):e003288.
24. Huang CL, Jen HL, Huang WP, Tsao TP, Young MS, Yin WH. The impact of fractional flow reserve-guided coronary revascularization in patients with coronary stenoses of intermediate severity. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(4):353–61.
25. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105–11.
26. Lee MS, Kobashigawa J, Tobis J. Comparison of percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2008;1(6):710–5.
27. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Manisty CH, Aguado-sierra J, Willson K, et al. Evidence of a dominant backward-propagating “suction” wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2006;113(14):1768–78.
28. Kim H, Koo B, Nam C, Doh J, Kim J, Yang H, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(10):1013–8.
29. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarría-Pinto M, Broyd C, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and

- predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(12):1386–96.
30. Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, Torella D, Caiazzo G, Polimeni A, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease. *Int J Cardiol.* 2015;178:46–54.
  31. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med [Internet].* 2017;376(19):1813–23.
  32. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Malik I, Mikhail G, Al-Lamee R, et al. ECG-independent calculation of instantaneous wave-free ratio. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(15):2043–6.
  33. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165.