



ARTIGO DE REVISÃO

Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico por tomografia por emissão de positrões – Atualização



Joana Fernandes^{a,*}, Maria João Ferreira^{a,b}, Luís Leite^{a,b}

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Doença arterial coronária;
Tomografia por emissão de positrões;
Fluxo sanguíneo miocárdico total;
Reserva de fluxo miocárdico

KEYWORDS

Coronary artery disease;
Positron emission tomography;
Total myocardial blood flow;
Myocardial flow reserve

Resumo A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte no mundo e a doença cardíaca isquémica mantém-se como a principal etiologia, com elevados custos económicos tanto no seu tratamento como no seu diagnóstico. Nas últimas duas décadas a avaliação dos doentes com esta patologia tem sofrido várias modificações e a tomografia de emissão de positrões cardíaca tem emergido como um poderoso e versátil exame de imagem que permite diagnosticar e estratificar o risco destes doentes. Esta revisão teve como objetivo avaliar a utilidade deste exame, nomeadamente através da quantificação do fluxo sanguíneo total miocárdico e da reserva de fluxo sanguíneo miocárdico, no diagnóstico e estratificação de risco da doença arterial coronária. Comparativamente com outros métodos de imagem, a aferição por tomografia de emissão de positrões cardíaca destes parâmetros contribui para uma melhor caracterização da doença arterial coronária, com especial relevância na doença microvascular e multivascular equilibrada.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Update on myocardial blood flow quantification by positron emission tomography

Abstract Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and ischemic heart disease is the most frequent etiology, with high economic costs for both treatment and diagnosis. Over the past two decades, the assessment of patients with this disease has undergone various changes, with cardiac positron emission tomography (PET) emerging as a powerful and versatile imaging exam for diagnosis and risk stratification of these patients. This review aimed to assess the utility of this exam, particularly through quantification of myocardial blood flow and myocardial flow reserve in the diagnosis and risk stratification of coronary artery disease.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joanafariafernandes@gmail.com (J. Fernandes).

Compared to other imaging methods, measurement of these parameters by cardiac PET provides a better characterization of coronary artery disease, with particular value in microvascular and balanced multivessel disease.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A doença arterial coronária é a patologia a nível global que causa mais mortes e incapacidade, segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde de 2016. Por este motivo, o enfoque nestes doentes tem estado não só na terapêutica e profilaxia, mas também no seu correto diagnóstico conjugando a clínica com os exames complementares.

A tomografia por emissão de positrões (PET) foi durante muitos anos exclusivamente utilizada como ferramenta de estudo em cardiologia, apenas ao alcance de centros de investigação avançada. No entanto, nas últimas décadas têm ocorrido enormes avanços tecnológicos e científicos que têm permitido que esta poderosa ferramenta seja implementada, cada vez mais, na rotina dos laboratórios de cardiologia nuclear contemporâneos, passando a ser um valioso aliado na prática clínica diária¹. As indicações para a utilização da PET cardíaca são aliás, cada vez maiores², principalmente pelo facto de permitirem a obtenção de imagens com alta resolução espacial e reprodutibilidade, submetendo os doentes a baixa exposição de radiação. Uma outra vantagem deste exame é o facto de permitir quantificar o fluxo sanguíneo miocárdico total (MBF) de forma não invasiva em termos absolutos, ou seja, em mililitros por grama por minuto (mL/g/min) de tecido.

Nesta revisão abordam-se os princípios fundamentais da imagiologia cardíaca PET, as características dos marcadores atualmente disponíveis para avaliação da perfusão miocárdica, o método de quantificação do MBF e da reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (MFR). Pretende-se ainda efetuar uma comparação com outras técnicas disponíveis, com o objetivo de analisar se o MFR contribui para uma melhor deteção e caracterização da doença coronária, nomeadamente no que se refere à doença multivascular equilibrada e doença microvascular.

Métodos

Para a elaboração dos pontos I, II, III e IV deste artigo, (considerações técnicas, marcadores radioativos, quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico total e da reserva de fluxo sanguíneo miocárdico, respetivamente) que pretendem ser uma revisão narrativa introdutória ao ponto V (a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico – uma mais valia na deteção da doença multivascular equilibrada e doença microvascular), foram analisados 82 estudos encontrados através de pesquisas nas bases de dados eletrónicas PubMed e Embase com preferência por artigos originais, revisões

sistemáticas e *guidelines*. Utilizaram-se como critérios de inclusão: (i) a data de publicação entre janeiro de 2000 e julho de 2018; (ii) serem escritos em inglês, português, espanhol ou francês; (iii) o acesso a texto integral; (iv) a adequação ao tema e a (v) relevância do conteúdo. Como critérios de exclusão consideraram-se: (i) a inadaptação aos objetivos propostos ou (ii) a repetição do assunto.

Para a elaboração do ponto V foram apenas analisados estudos originais, que investigaram a utilização do MFR na doença coronária multivascular equilibrada e microvascular. Os critérios de seleção foram: (i) data de publicação entre janeiro de 2008 e julho de 2018; (ii) escritos em inglês, português, espanhol ou francês; (iii) realizados em humanos e (iv) com acesso a texto integral. Os estudos foram encontrados através de pesquisas nas bases de dados eletrónicas PubMed e Embase usando a seguinte estratégia de pesquisa: (Coronary Artery Disease AND Positron Emission Tomography) AND (Myocardial Blood Flow OR Myocardial Flow Reserve OR Coronary Flow Reserve OR Myocardial Perfusion). Após a realização das pesquisas bibliográficas iniciais (n = 266 + n=131), foram excluídos os duplicados assim como todas as revisões da literatura. Após essa exclusão, o título e o resumo de cada estudo foram analisados pela autora sendo excluídos todos os artigos que não avaliavam de forma específica a doença arterial coronária (DAC) multivascular ou microvascular. Os textos completos de todos os estudos potencialmente relevantes foram posteriormente recuperados e analisados (n = 7). Destes, apenas 7 foram incluídos nesta revisão dado que avaliaram a utilidade da quantificação do MFR na DAC multivascular ou microvascular, usando critérios estatísticos passíveis de serem comparados no diagnóstico, estratificação de risco e prognóstico (sensibilidade, especificidade, área sob a curva, *end-point* e *hazard ratio*). Os restantes 20 não foram incluídos por se tratarem de casos clínicos ou porque avaliavam populações específicas como diabéticos, obesos, pré/pós transplante ou pré-pós revascularização.

Considerações técnicas – Breve explicação sobre a aquisição e interpretação de imagem

A imagem PET baseia-se na utilização de marcadores que decaem por emissão de positrões. Com mais detalhe, os positrões são emitidos durante a distribuição desses marcadores no corpo humano ocorrendo a colisão com eletrões próximos. Da colisão resulta a consequente aniquilação de ambos, com libertação de energia sob a forma de dois fótons de 511 keV em direções diametralmente opostas. Como a

faixa média percorrida pelos positrões é pequena, na ordem de milímetros (mm), o decaimento pode ser considerado como tendo ocorrido ao longo da linha reta descrita pelos dois fotões de aniquilação. Os *scanners* PET contêm vários anéis de detetores que convertem a energia dos fotões de aniquilação num sinal elétrico proporcional. Assim sendo, o princípio básico da PET é a deteção de fotões com a mesma coincidência temporal e que chegam em direções opostas a um detetor em anel. A atual resolução espacial da PET situa-se, aproximadamente, entre os 4 e os 7 mm.

Na prática clínica, as imagens de perfusão PET são comumente classificadas de forma visual através de parâmetros qualitativos. A distribuição relativa dos marcadores é avaliada durante as condições de repouso e *stress* (hiperemia). Os defeitos de perfusão miocárdica são geralmente classificados na sua extensão, gravidade e localização. As orientações atuais recomendam também uma análise semi-quantitativa usando um sistema de escala segmentar de 5 pontos num modelo de 17 segmentos para o ventrículo esquerdo^{3,4}. Essas pontuações podem ser atribuídas para avaliações em repouso e *stress* com uma subsequente análise das diferenças observadas no sentido de identificar a reversibilidade. Os defeitos fixos são compatíveis com cicatrizes miocárdicas, enquanto a reversibilidade da hipoperfusão induzida pelo *stress* é compatível com isquémia⁵.

Além da classificação qualitativa e semi-quantitativa, a PET também permite a quantificação absoluta da perfusão, estando atualmente disponíveis vários *softwares* automáticos que permitem aferir os valores de MBF por território miocárdico.

Marcadores radioativos

Dos vários marcadores de PET disponíveis para avaliação da perfusão, rubídio-82 (⁸²Rb), amónia-N13 (¹³NH₃) e água-O15 (H₂¹⁵), são os mais usados clinicamente⁶, estando todos validados com elevadas taxas de reprodutibilidade^{7,8}. O ¹⁸F-flurpiridaz é um marcador de perfusão emergente que tem um grande potencial clínico, no entanto ainda não se encontra disponível para uso clínico^{9,10}.

As características específicas de cada marcador, incluindo as suas vantagens e desvantagens, serão descritas abaixo e resumidas na Tabela 1. É importante perceber que nenhum dos marcadores de perfusão possui as características ideais, portanto, a escolha do marcador é multifatorial e depende de considerações práticas, bem como do objetivo do exame.

O H₂¹⁵O é um marcador apenas utilizado na Europa e Ásia. Este marcador detém propriedades únicas para aferição do

MBF nomeadamente o facto de ser metabolicamente inerte e possuir difusão livre, apresentando uma relação linear entre a perfusão e extração de primeira passagem. Outras características vantajosas deste marcador são o facto de ter um tempo de semivida curto e baixa dose de radiação, permitindo assim medições repetidas num tempo relativamente curto¹¹. No entanto, este tempo de semivida curto apenas permite a utilização da modalidade farmacológica para induzir *stress*. As desvantagens para a utilização na prática clínica de rotina são o facto de requerer ciclotrão para produção, bem como a sua má relação sinal-ruído resultando numa qualidade de imagem inadequada para avaliação⁹. Contudo, nos últimos anos têm surgido técnicas de subtração digital e imagens paramétricas criadas por *softwares* automatizados, que conseguem gerar imagens classificáveis de forma qualitativa, sendo que estes avanços poderão permitir o uso deste marcador na prática clínica futura¹²⁻¹⁴.

A ¹³NH₃ é um marcador aprovado pela FDA desde 2000 para avaliar a perfusão miocárdica em pacientes com DAC conhecida ou suspeita^{15,16}. Este marcador difunde-se através do tecido capilar e intersticial para os miócitos por difusão passiva, numa relação não linear com o MBF, uma vez que ocorre o fenómeno *roll-off*, sendo a retenção na primeira passagem de aproximadamente 80%. Esta retenção no miocárdio com rápida depuração do *pool* sanguíneo permite a obtenção de imagens de perfusão com excelente qualidade diagnóstica. Uma outra característica vantajosa da ¹³NH₃ é o facto de o seu tempo de semivida ser mais longo, aproximadamente 10 minutos, permitindo assim o uso potencial do exercício como modalidade de *stress*, para além dos vasodilatadores^{11,17}. A principal desvantagem da ¹³NH₃ é a necessidade de ser produzido por ciclotrão, sendo que, muito embora o seu tempo de semivida seja bastante superior ao da H₂¹⁵O (9,96 min *versus* 2,09min), acaba ainda assim por necessitar igualmente que o ciclotrão esteja localizado no laboratório.¹¹

O ⁸²Rb é um marcador aprovado pela FDA desde 1989, sendo amplamente utilizado nos EUA, Canadá e em várias regiões da Europa e Japão¹⁸. Este marcador é um análogo do potássio captado ativamente pelas células do miocárdio através do transportador Na⁺/K⁺ dependente de ATP. Uma das características do ⁸²Rb que favorecem a sua utilização na prática clínica é o facto de ser produzido a partir de um gerador, não requerendo, portanto, um ciclotrão para a sua produção¹⁹. O seu tempo de semivida é muito curto (aproximadamente 76 segundos), permitindo apenas sequências de imagens repouso/*stress* com indução farmacológica, uma vez que o exercício é inviável com um tempo de semivida tão limitado^{11,20}. Uma das grandes desvantagens do ⁸²Rb é a sua

Tabela 1 Características dos marcadores disponíveis para PET cardíaca

	H ₂ ¹⁵ O	¹³ NH ₃	⁸² Rb	¹⁸ F-Flurpiridaz
Tempo de semivida	~2 min	~10 min	75 seg	~2 horas
Produção	Ciclotrão	Ciclotrão	Gerador	Ciclotrão
Tipo de <i>stress</i>	Farmacológico	Farmacológico	Farmacológico	Farmacológico+exercício
Qualidade da imagem	Razoável	Muito boa	Boa	Excelente
Custo	Muito elevado	Muito elevado	Elevado	Moderado
Status	Não aprovado	Aprovado	Aprovado	Não aprovado

¹³NH₃: amónia-N13; ¹⁸F-Flurpiridaz; ⁸²Rb: rubídio-82; H₂¹⁵O: água-O15.

baixa qualidade de imagem (mau contraste e má resolução espacial), consequência da sua baixa fração de extração e alta energia²¹.

O ¹⁸F-flupiridaz é um novo marcador ainda não aprovado para uso clínico, mas que já se encontra em fase III dos ensaios clínicos, com resultados altamente promissores²²⁻²⁵. Este marcador é um análogo do piridabeno que se liga ao inibidor do complexo-1 mitocondrial²⁶⁻²⁸. O ¹⁸F-flupiridaz apresenta várias características que permitem obter imagens de elevada resolução e qualidade diagnóstica, nomeadamente o facto de possuir uma boa retenção na primeira passagem com lavagem lenta nos cardiomiócitos e o facto de a energia dos seus positrões ser a mais baixa de todos os marcadores^{10,23,29,30}. Como desvantagem o ¹⁸F-flupiridaz apresenta a necessidade de ciclotrão para produção. No entanto, como o seu tempo de semivida é o mais elevado de todos os marcadores (109,8 min.), poderá permitir a utilização de ciclotrões regionais¹¹. Assim sendo, se este marcador apresentar bom desempenho nos ensaios clínicos de fase III e receber a aprovação da FDA, poderá de facto passar a ser um marcador com elevada utilização a nível mundial.

Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico total (MBF) e da reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (MFR)

O suprimento sanguíneo do coração é assegurado pelas artérias coronárias e seus ramos epicárdicos. Os ramos subsequentes são cada vez menores e mais profundos (microcirculação), tipicamente com menos de 500 mm de diâmetro, sendo estes os principais determinantes da resistência vascular³¹. A microcirculação coronária não é observada pela angiografia coronária, pela angiotomografia computadorizada ou por outros exames de imagem de rotina³². É por este motivo que na cardiologia contemporânea, regra geral, não é tida em linha de conta na decisão terapêutica a presença de eventual disfunção microvascular.

No entanto, muito embora não exista nenhuma técnica que consiga visualizar *in vivo* a microcirculação, existem atualmente formas de aferir parâmetros que refletem e avaliam a presença de disfunção a este nível, nomeadamente através da aferição do fluxo sanguíneo miocárdico total (MBF). Esta avaliação é possível uma vez que existe uma autorregulação deste fluxo, no sentido de preservar o suprimento adequado de oxigénio miocárdico. Assim sendo, quando estamos na presença de artérias coronárias que possuem estenose por alteração aterosclerótica, a resistência da microcirculação é reduzida para normalizar o MBF³³. Em condições de repouso, a estenose coronária necessitará de exceder 85% a 90% do diâmetro luminal antes de ocorrer uma diminuição significativa do MBF. Na condição de *stress*, por outro lado, o fluxo miocárdico total apresenta reduções significativas com estenose de 45% a 50%³³.

Os valores de MBF, numa escala absoluta de mL/g/min, são obtidos a partir de curvas de atividade-tempo baseadas nas imagens de transferência do marcador e na resposta do tecido miocárdico, sendo ajustadas em função de modelos cinéticos específicos validados para cada marcador^{15,34}.

No sentido de permitir a implementação da quantificação do MBF na prática clínica, é necessária a utilização de sistemas automatizados que permitam uma análise rápida, prática e reprodutível das imagens obtidas por PET cardíaca. Vários sistemas de cálculo do MBF foram desenvolvidos^{15,35,36}, sendo que cada um possui diferentes métodos de segmentação e amostragem da atividade do miocárdio e do *pool* sanguíneo para obter as curvas de atividade-tempo. No entanto, existem elevada concordância e reprodutibilidade nos valores absolutos de MBF obtidos pelos diferentes sistemas.

Os valores de MBF obtidos são comparados com os intervalos de normalidade de fluxo fornecidos por bases de dados. Atualmente, os valores de normalidade considerados situam-se entre 2 e 5 mL/g/min em hiperemia. Esta variabilidade nos valores de normalidade é explicada pelas resistências microvasculares que dependem de características como a idade, o género e fatores de risco cardiovasculares^{3-5,37-39}. Alternativamente é também possível interpretar os valores de MBF numa escala contínua para fins de diagnóstico e prognóstico, bem como para apoio na tomada de decisão clínica subsequente^{40,41}.

A aferição do MBF é também passível de ser obtida por outros exames, nomeadamente pela tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a tomografia por emissão de fóton único. A viabilidade e validade das aferições de todos estes exames tem vindo a ser testada, apresentando-se atualmente como alternativas a considerar face à quantificação por PET⁴²⁻⁴⁴. No entanto, existem ainda várias limitações que condicionam a aplicabilidade de forma generalizada destes: no caso da ressonância magnética a presença de etapas de pós-processamento complexas, cobertura ventricular não volumétrica⁴⁵ e a impossibilidade de ser realizada em doentes com claustrofobia, com dispositivos magnéticos e doença renal severa⁴⁶; na tomografia computadorizada a necessidade de elevadas doses de radiação⁴⁷ e a elevada dependência em relação à frequência cardíaca⁴⁸; na tomografia por emissão de fóton único a menor resolução de imagem bem como a presença de limitações em casos de alto débito^{49,50}.

Assim sendo, a PET é considerada atualmente a referência padrão para a determinação do MBF^{2,8}. As suas principais vantagens, por comparação com os restantes exames, são o facto de permitir protocolos curtos (30 minutos)⁵¹, com imagens de alta resolução espacial e temporal, assim como uma baixa dose média de radiação por protocolo (1,8 mSv por comparação com 9,3 mSv na SPECT ou 3,7 a 9,6 mSv na TC)⁵²⁻⁵⁴. Contudo, a PET apresenta também desvantagens a considerar, nomeadamente elevados custos financeiros, o facto de requerer ciclotrão no caso da produção dos marcadores ¹³NH₃, H₂¹⁵O e ¹⁸F-flupiridaz¹¹, bem como a exposição do doente a radiação, por comparação com a RM que não o realiza.

Um outro parâmetro possível de calcular, a partir do MBF, é a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (MFR). Este parâmetro representa a proporção de fluxo sanguíneo adicional, em condições de *stress*, que pode ser suprida ao miocárdio em comparação com o fluxo sanguíneo na condição de repouso⁵⁵. O valor de MFR é influenciado não apenas pela estenose coronária, mas também por vários outros fatores incluindo frequência cardíaca, resistência

coronária, circulação colateral coronária e vasodilatação coronária⁵⁵⁻⁵⁸.

Estudos de comparação com outras técnicas – FFR

A avaliação do significado funcional de lesões coronárias pode ser aferida tendo em conta diversos parâmetros, nomeadamente através do fluxo de reserva coronário (FFR). O FFR é um parâmetro determinado de forma invasiva através de uma guia de pressão, aquando da realização de angiografia, tendo por base a razão entre a pressão distal e a pressão proximal à estenose, após vasodilatação máxima induzida farmacologicamente, geralmente com adenosina⁵⁹.

Lesões com valores FFR < 0,8 ou < 0,75 foram associadas com isquémica induzível, sendo portanto consideradas hemodinamicamente significativas^{60,61}. As estratégias de intervenção coronária que tiveram por base os valores de FFR obtiveram melhores resultados, por comparação com as intervenções guiadas por angiografia ou terapêutica médica isolada, em termos de prevenção de eventos cardiovasculares^{62,63}.

Recentemente surgiu uma nova técnica de avaliação funcional como alternativa ao FFR, o *instantaneous wave-free ratio* (iFR). As vantagens de não utilizar adenosina e a possibilidade de execução mais simples e rápida fazem com que esta técnica seja altamente promissora⁶⁴⁻⁶⁷, a título individual ou de forma híbrida com o FFR^{68,69}, sendo já muito utilizada nos laboratórios de cardiologia. Os estudos comparativos entre os resultados obtidos com o iFR e com o FFR têm revelado uma elevada concordância⁷⁰⁻⁷³, no entanto é recomendada uma utilização prudente e crítica desta nova técnica⁷⁴⁻⁷⁶.

Em comparação com o FFR, que fornece uma medida específica de gravidade da lesão em função das alterações de pressão a nível coronário, o MFR determina o aumento do fluxo global em resposta à vasodilatação, podendo não só ser medido de forma invasiva como também de forma não invasiva, nomeadamente com recurso à PET.

Foram vários os estudos que validaram a realização de MFR, por comparação com o FFR, para aferir o significado funcional da DAC⁷⁷⁻⁷⁹, considerando que o MFR tem a vantagem de ser não invasivo, com tempos curtos e protocolos simplificados podendo facilitar a avaliação tanto para clínicos como para doentes⁷⁸.

Um estudo comparativo inicial relatou uma correlação próxima entre MFR e FFR em pacientes com estenose de um vaso. No entanto, estudos posteriores realizados em pacientes com doença multivascular mostraram uma concordância apenas modesta entre MFR e FFR⁸⁰, revelando assim discrepâncias na estimação do significado funcional da estenose coronária entre MFR e FFR. Esta discordância entre MFR e FFR é explicada pelo facto do FFR ser um índice específico das artérias epicárdicas, enquanto que a MFR é influenciada não só pela estenose epicárdica mas também pela função microvascular^{77,81}.

Deste modo, para além da aplicação individual de cada um dos parâmetros, a utilização conjunta do MFR e do FFR pode ajudar a avançar na compreensão da fisiologia coronária, oferecendo uma oportunidade para melhorar os resultados dos pacientes através da identificação dos alvos

para terapias médicas, bem como das melhores opções de intervenção⁸².

Reserva de fluxo sanguíneo miocárdico – Uma mais-valia na deteção da doença multivascular equilibrada e doença microvascular

A obtenção da imagem de perfusão do miocárdio (MPI) usando a PET tem demonstrado ser um poderoso e versátil exame complementar, uma vez que permite aferir de forma não invasiva o significado funcional da lesão. No entanto esta avaliação é realizada, regra geral, apenas em termos «relativos», ou seja, de forma semiquantitativa que é necessariamente dependente do operador. A realização dessa avaliação pressupõe que as regiões do miocárdio que apresentam a maior captação do marcador de perfusão sejam supridas por artérias coronárias epicárdicas visualmente normais e, portanto, não obstrutivas. O restante miocárdio é então normalizado para a região identificada como referência. Assim sendo, as regiões miocárdicas com diminuição da captação do marcador de perfusão são consideradas supridas por lesões epicárdicas obstrutivas. No entanto é preciso ter em conta que este tipo de avaliação apenas semiquantitativa apresenta algumas limitações, nomeadamente: (1) uma subestimação da extensão da isquémia e da aterosclerose obstrutiva no cenário de DAC multivascular equilibrada e (2) incapacidade de identificar pacientes com doença microvascular na ausência de aterosclerose obstrutiva.

No caso da doença arterial coronária que afete os três principais vasos, esta pode originar uma perfusão diminuída equilibrada em todos os territórios vasculares podendo levar a uma MPI relativa aparentemente «normal», sem defeitos visualmente identificáveis. Foram vários os estudos (Tabela 2) que face a esta limitação da análise visual ou semiquantitativa tentaram investigar soluções para aumentar a capacidade diagnóstica nestes casos.

Em 2011 uma investigação levada a cabo por Kajander *et al.* em Turku, na Finlândia, com aferição do MBF por PET com H₂¹⁵O, em 104 doentes com DAC, concluiu que este parâmetro permitia, por comparação com a análise semiquantitativa do mesmo exame, uma maior acuidade diagnóstica. A análise semiquantitativa apresentou valores de sensibilidade de 74% e especificidade de 73%, enquanto que a análise com recurso ao cálculo do MBF obteve, respetivamente, 95% e 91%. Assim sendo, estes investigadores concluíram que a aferição do MBF tem um grande impacto na interpretação funcional da perfusão do miocárdio com especial relevância na doença multivascular, que era significativamente mais diagnosticada por comparação com a análise semiquantitativa da imagem⁸³.

Um estudo publicado no ano seguinte, em 2012, por Ziadi *et al.* concluiu que a quantificação do MFR < 2,0 era um preditor independente de doença coronária multivascular equilibrada superior à avaliação apenas relativa da imagem. Neste estudo realizado na University of Ottawa Heart Institut, no Canadá, onde foram avaliados 120 doentes com DAC conhecida ou suspeita por angiografia e PET com ⁸²Rb, foi demonstrado também que o MFR é significativamente menor em doentes com doença de três vasos por comparação com doentes sem doença, possuindo uma sensibilidade diagnóstica de 88%⁸⁴.

Tabela 2 Valor diagnóstico do MFR na doença coronária multivascular

Autor / Ano de publicação	Nº de doentes / Nº de doentes com doença multivascular equilibrada	Cut-off do MFR	Sensibilidade	Especificidade	AUC
Kajander 2011 ⁸³	104 (24)	MBFh < 2,5	0,95	0,91	0,94
Ziadi 2012 ⁸⁴	120 (25)	< 2,0 / 1,5 / 1,0	0,88 / 0,80 / 0,36	0,51 / 0,74 / 0,96	0,82
Fiechter 2012 ⁸⁵	73 (19)	< 2,0	0,96	0,80	0,92

AUC: Área sob a curva; MBFh: Fluxo sanguíneo miocárdico total hiperemico; MFR: Fluxo sanguíneo de reserva miocárdico.

Ainda em 2012, outro estudo realizado com $^{13}\text{NH}_3$ PET em Zurique, na Suíça, por Fiechter *et al.*, com 73 doentes, comprovou também a maior acuidade diagnóstica na deteção de DAC calculando o MFR por comparação com a análise semiquantitativa. Neste estudo, 30% dos doentes, inicialmente classificados como não portadores de DAC com base na análise inicial semiquantitativa, foram através do recurso ao cálculo do MFR diagnosticados com DAC multivascular, ocorrendo assim um aumento na sensibilidade diagnóstica de 79% para 96%⁸⁵.

Os estudos descritos e resumidos na [Tabela 2](#) apontam no sentido de que a avaliação da quantificação absoluta do MFR aumenta a capacidade diagnóstica em relação à análise qualitativa ou semiquantitativa, que atualmente acontece na maioria dos laboratórios contemporâneos de cardiologia quando realizam PET cardíaca para avaliar os doentes com doença cardíaca suspeita ou estabelecida. Todos os estudos avaliados apresentam valores de área sob a curva > 0,80, sendo que dois deles inclusivamente apresentam valores > 0,90. Tendo em conta que este parâmetro estatístico reflete a acuidade global, uma vez que considera tanto a sensibilidade como a especificidade, estas investigações concluíram que a aferição do MFR apresenta uma elevada capacidade diagnóstica na deteção de doença multivascular equilibrada. Por outro lado, foram também reportados aumentos na sensibilidade e especificidade por comparação com a avaliação semiquantitativa, demonstrando a potencialidade da aferição do MFR no diagnóstico destes doentes. No entanto, e dado que os valores apresentados possuem alguma discrepância, é recomendável a realização de mais estudos para se definir de forma mais clara e consistente o valor incremental do MFR nesta patologia.

A doença microvascular na ausência de doença aterosclerótica epicárdica obstrutiva apresenta-se também como um enorme desafio para os cardiologistas, uma vez que os exames não invasivos utilizados na prática clínica não conseguem, através da análise visual obtida, aferir a presença desta patologia. E é a doença microvascular a primeira alteração na escalada da DAC, sendo que a sua deteção pode permitir maximizar a capacidade diagnóstica precoce da DAC.

De facto, vários estudos ([Tabela 3](#)) foram realizados no sentido de perceber se o diagnóstico da DAC numa fase inicial, sem alterações significativas detetáveis na angiografia ou na MPI semiquantitativa, permitiria realizar uma melhor estratificação de risco bem como uma melhor avaliação prognóstica desses mesmos doentes. Em todas

estas investigações não foram incluídos doentes com enfarte agudo do miocárdio prévio, com revascularização cardíaca ou com doença valvular conhecida.

Um estudo publicado em 2013 por Naya *et al.*, com 901 indivíduos com DAC suspeita e MPI PET normal, comprovou que a presença de MFR comprometido, e não a extensão dos depósitos de cálcio, melhorou significativamente a estratificação de risco para estes doentes. Nesta investigação verificou-se que para qualquer nível de *score* de cálcio coronário, a presença de MFR diminuído (< 2) foi consistentemente associada a uma taxa mais elevada de eventos cardíacos *major* (MACE), refletindo assim os efeitos combinados da aterosclerose não obstrutiva difusa e da disfunção microvascular coronária no prognóstico destes doentes.⁸⁶

No ano seguinte, em 2014, Murthy *et al.* estudaram também uma coorte de 1218 indivíduos com DAC suspeita e com MPI por PET normais. Este estudo verificou também que um MFR comprometido (< 2) estava independentemente associado a MACE, sendo que esse fenótipo foi bastante prevalente, apresentando-se em mais de 50% dos doentes⁸⁷.

Em 2015 foram também publicados os resultados obtidos numa coorte de 761 indivíduos com dor torácica ou dispneia com probabilidade intermediária pré-teste para DAC, mas com MPI por PET dentro dos parâmetros de normalidade semiquantitativa. Neste estudo, Taqueti *et al.* concluíram que um MFR diminuído (< 2) estava independentemente associado com MACE e com presença de troponinas positivas. Foi também possível aferir neste estudo que a presença de um MFR diminuído, reflexo das alterações microvasculares nestes doentes, era um marcador mais efetivo para MACE que a troponina positiva, de tal forma que apenas os doentes com troponina positiva e com comprometimento concomitante no MFR tiveram piores desfechos na população estudada⁸⁸.

Um estudo publicado no fim de 2017 estudou, durante uma média de quatro anos, 201 indivíduos com DAC suspeita, mas sem estenose limitante de fluxo e sem diminuição de fração de ejeção do ventrículo esquerdo e com MPI por PET dentro dos parâmetros de normalidade. O principal objetivo a que o estudo se propôs era o de perceber se nestes doentes o cálculo do MFR era uma mais-valia diagnóstica para a doença microvascular que permitisse estratificar o risco futuro para eventos MACE, hospitalização por insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e disfunção diastólica. Taqueti *et al.* aferiram que a presença de MFR diminuído (< 2) nos doentes estava independentemente associado a todos estes *outcomes*⁸⁹.

Tabela 3 Valor diagnóstico e prognóstico do MFR na doença coronária microvascular

Autor / Ano de publicação	Nº de doentes	Cut-off do MFR	Seguimento médio (anos)	End-point	HR
Naya 2013 ⁸⁶	901	< 2,0	1,5	MACE	3,1
Murthy 2014 ⁸⁷	1208	< 2,0	1,3	MACE	0,8 para um aumento de 10% no MFR
Taqueti 2015 ⁸⁸	761	< 2,0	2,8	MACE	2,25
Taqueti 2018 ⁸⁹	201	< 2,0	4,1	MACE	2,47

HR: Hazard ratio; MACE: Major cardiac events; MFR: Fluxo sanguíneo de reserva miocárdico.

Os estudos descritos e resumidos na Tabela 3 evidenciam o acréscimo que a quantificação do MFR poderá representar na detecção da DAC numa fase inicial, através da identificação de doentes com disfunção microvascular. Todas as investigações, com *cut-off* < 2 no MFR e *end-point* MACE, obtiveram um *hazard ratio* (HR) > 1, o que significa que esta aferição se associa de forma muito consistente com um pior prognóstico. Deste modo, a quantificação do MFR nestes doentes permitiu uma caracterização e estratificação de risco mais detalhada da DAC.

Mais estudos deverão ser realizados no sentido de se poder definir de forma clara como selecionar os doentes que beneficiarão com esta quantificação, podendo assim criar algoritmos claros e exequíveis em ambiente clínico. Por outro lado, a evolução da relação custo/benefício da quantificação do MBF e MFR por PET será também, no futuro, um fator crucial na implementação desta tecnologia de forma mais ampla a nível mundial.

Considerações finais

Atualmente a mortalidade associada à DAC mantém-se elevada, apesar dos progressos terapêuticos e das intervenções profiláticas. Deste modo, o seu correto diagnóstico através de métodos que avaliem não só alterações a nível anatómico, mas também repercussões na sua capacidade funcional, principalmente em estádios iniciais, é um recurso promissor para tentar diminuir o número de mortes associado a esta patologia.

A utilização da PET cardíaca, com a quantificação do MBF e MFR, tem comprovado ser um incremento potencial na caracterização e diagnóstico da DAC, com especial relevância na doença multivascular equilibrada e microvascular.

Apesar da sua elevada acuidade diagnóstica na quantificação de isquemia, a utilização na prática clínica da PET cardíaca com análise do fluxo miocárdico em termos absolutos encontra-se dependente de uma maior disponibilidade do exame. Assim, são necessários mais estudos que possam definir quais os doentes com maior benefício da análise desta técnica e que devemos então selecionar preferencialmente para a quantificação do fluxo miocárdico por PET.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Bateman TM. Advantages and disadvantages of PET and SPECT in a busy clinical practice. *J Nucl Cardiol.* 2012;19 Suppl 1:S3–11.
- Bateman TM, Dilsizian V, Beanlands RS, et al. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Joint Position Statement on the Clinical Indications for Myocardial Perfusion PET. *J Nucl Med.* 2016;57:1654–6.
- Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1318–33.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1929–40.
- Anagnostopoulos C, Georgakopoulos A, Pianou N, et al. Assessment of myocardial perfusion and viability by positron emission tomography. *Int J Cardiol.* 2013;167:1737–49.
- Knaapen P, Lubberink M. Cardiac positron emission tomography: myocardial perfusion and metabolism in clinical practice. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:791–6.
- Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Med.* 2018;59:273–93.
- Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol.* 2016;23:1187–226.
- Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med.* 2014;44:333–43.
- Huisman MC, Higuchi T, Reeder S, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. *J Nucl Med.* 2008;49:630–6.
- Stabin MG. Radiopharmaceuticals for nuclear cardiology: radiation dosimetry, uncertainties, and risk. *J Nucl Med.* 2008;49:1555–63.
- Harms HJ, Knaapen P, de Haan S, et al. Automatic generation of absolute myocardial blood flow images using [15O]H₂O and a clinical PET/CT scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:930–9.
- Nesterov SV, Han C, Maki M, et al. Myocardial perfusion quantitation with 15O-labelled water PET: high reproducibility of the new cardiac analysis software (Carimas). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1594–602.
- Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging

- accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:603–13.
15. Hsu B. PET tracers and techniques for measuring myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *J Biomed Res*. 2013;27:452–9.
 16. Al-Mallah MH, Sitek A, Moore SC, et al. Assessment of myocardial perfusion and function with PET and PET/CT. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:498–513.
 17. Chow BJ, Beanlands RS, Lee A, et al. Treadmill exercise produces larger perfusion defects than dipyridamole stress N-13 ammonia positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:411–6.
 18. Bateman TM. Current Status of Myocardial Perfusion PET in the United States. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2017;3:7.
 19. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, et al. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:846–54.
 20. Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Esaias C, et al. Human biodistribution and radiation dosimetry of ⁸²Rb. *J Nucl Med*. 2010;51:1592–9.
 21. Lautamaki R, George RT, Kitagawa K, et al. Rubidium-82 PET-CT for quantitative assessment of myocardial blood flow: validation in a canine model of coronary artery stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:576–86.
 22. Dilsizian V, Taillefer R. Journey in evolution of nuclear cardiology: will there be another quantum leap with the F-18-labeled myocardial perfusion tracers? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1269–84.
 23. Nekolla SG, Reder S, Saraste A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer ¹⁸F-BMS-747158-02: comparison to ¹³N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation*. 2009;119:2333–42.
 24. Sherif HM, Saraste A, Weidl E, et al. Evaluation of a novel (¹⁸F)-labeled positron-emission tomography perfusion tracer for the assessment of myocardial infarct size in rats. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:77–84.
 25. Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, et al. A new ¹⁸F-labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats. *J Nucl Med*. 2008;49:1715–22.
 26. Yalamanchili P, Wexler E, Hayes M, et al. Mechanism of uptake and retention of F-18 BMS-747158-02 in cardiomyocytes: a novel PET myocardial imaging agent. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:782–8.
 27. Nekolla SG, Saraste A. Novel F-18-labeled PET myocardial perfusion tracers: bench to bedside. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:145–50.
 28. Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, et al. BMS-747158-02: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:789–98.
 29. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, et al., Phase II. safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:469–77.
 30. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124:2215–24.
 31. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830–40.
 32. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121:2317–25.
 33. Manabe O, Naya M, Tamaki N. Feasibility of PET for the management of coronary artery disease: Comparison between CFR and FFR. *J Cardiol*. 2017;70:135–40.
 34. Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:555–70.
 35. Klein R, Renaud JM, Ziadi MC, et al. Intra- and inter-operator repeatability of myocardial blood flow and myocardial flow reserve measurements using rubidium-82 pet and a highly automated analysis program. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17:600–16.
 36. El Fakhri G, Kardan A, Sitek A, et al. Reproducibility and accuracy of quantitative myocardial blood flow assessment with (⁸²Rb) PET: comparison with (¹³N)-ammonia PET. *J Nucl Med*. 2009;50:1062–71.
 37. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, et al. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res*. 2001;50:151–61.
 38. Laaksonen MS, Kalliokoski KK, Luotolahti M, et al. Myocardial perfusion during exercise in endurance-trained and untrained humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R837–43.
 39. Sdringola S, Johnson NP, Kirkeeide RL, et al. Impact of unexpected factors on quantitative myocardial perfusion and coronary flow reserve in young, asymptomatic volunteers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:402–12.
 40. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:900–9.
 41. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1639–53.
 42. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using ^{99m}Tc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with ¹³N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. 2016;57:1887–92.
 43. Nakazato R, Berman DS, Dey D, et al. Automated quantitative Rb-82 3D PET/CT myocardial perfusion imaging: normal limits and correlation with invasive coronary angiography. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:265–76.
 44. Papanastasiou G, Williams MC, Dweck MR, et al. Multimodality quantitative assessments of myocardial perfusion using dynamic contrast enhanced magnetic resonance and (¹⁵O)-labelled water positron emission tomography imaging. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2018;2:259–71.
 45. Waller AH, Blankstein R, Kwong RY, et al. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by positron emission tomography, cardiac magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:483.
 46. Qayyum AA, Kastrup J. Measuring myocardial perfusion: the role of PET MRI and CT. *Clin Radiol*. 2015;70:576–84.
 47. Marini C, Seitun S, Zawaideh C, et al. Comparison of coronary flow reserve estimated by dynamic radionuclide SPECT and multi-detector x-ray CT. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:1712–21.
 48. Ishida M, Kitagawa K, Ichihara T, et al. Underestimation of myocardial blood flow by dynamic perfusion CT: Explanations by two-compartment model analysis and limited temporal sampling of dynamic CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:207–14.
 49. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med*. 2013;54:873–9.
 50. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with ¹³N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:117–28.

51. Gewirtz H, Dilsizian V. Integration of Quantitative Positron Emission Tomography Absolute Myocardial Blood Flow Measurements in the Clinical Management of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;133:2180–96.
52. Carpeggiani C, Picano E, Brambilla M, et al. Variability of radiation doses of cardiac diagnostic imaging tests: the RADIO-EVINCI study (RADiationDose subproject of the EVINCI study). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:63.
53. Schmermund A, Marwan M, Hausleiter J, et al. Declining radiation dose of coronary computed tomography angiography: German cardiac CT registry experience 2009-2014. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:905–12.
54. Di Cesare E, Patriarca L, Panebianco L, et al. Coronary computed tomography angiography in the evaluation of intermediate risk asymptomatic individuals. *Radiol Med*. 2018;123:686–94.
55. Schindler TH. Myocardial blood flow: Putting it into clinical perspective. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:1056–71.
56. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 2004;110:2137–42.
57. Perera D, Biggart S, Postema P, et al. Right atrial pressure: can it be ignored when calculating fractional flow reserve and collateral flow index? *J Am Coll Cardiol*. United States. 2004;2089:91.
58. Perera D, Patel S, Blows L, et al. Pharmacological vasodilatation in the assessment of pressure-derived collateral flow index. *Heart*. 2006;92:1149–50.
59. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90:1085–93.
60. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:307–14.
61. Schelbert HR. FFR and coronary flow reserve: friends or foes? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:203–6.
62. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–24.
63. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
64. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1409–20.
65. Man W, Hu J, Zhao Z, et al. Diagnostic performance of instantaneous wave-free ratio for the evaluation of coronary stenosis severity confirmed by fractional flow reserve: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4774.
66. Pisters R, Ilhan M, Veenstra LF, et al. Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve in clinical practice. *Neth Heart J*. 2018;26:385–92.
67. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824–34.
68. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813–23.
69. Harle T, Bojara W, Meyer S, et al. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR)-first real world experience. *Int J Cardiol*. 2015;199:1–7.
70. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International Multicenter Study (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:824–33.
71. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention*. 2015;11:914–25.
72. Verardi R, Fioravanti F, Barbero U, et al. Network meta-analysis comparing iFR versus FFR versus coronary angiography to drive coronary revascularization. *J Interv Cardiol*. 2018;31:725–30.
73. Petraco R, Al-Lamee R, Gotberg M, 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*. 2014;168:739–48.
74. Nobre Menezes M, Francisco ARG, Carrilho Ferreira P, et al. Comparative analysis of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Results of a five-year registry. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:511–20.
75. Hennigan B, Oldroyd KG, Berry C, et al. Discordance Between Resting and Hyperemic Indices of Coronary Stenosis Severity: The VERIFY 2 Study (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography). *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9, pii: e004016.
76. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–619.
77. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:193–202.
78. Peelukhana SV, Kerr H, Kolli KK, et al. Benefit of cardiac N-13 PET CFR for combined anatomical and functional diagnosis of ischemic coronary artery disease: a pilot study. *Annals of Nuclear Medicine*. 2014;28:746–60.
79. Stuijzand WJ, Uusitalo V, Kero T, et al. Relative flow reserve derived from quantitative perfusion imaging may not outperform stress myocardial blood flow for identification of hemodynamically significant coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8, pii: e002400.
80. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation*. 2001;103:184–7.
81. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:301–11.
82. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, et al. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2772–88.
83. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with (15)O-water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:678–84.
84. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19:670–80.
85. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med*. 2012;53:1230–4.

86. Naya M, Murthy VL, Foster CR, et al. Prognostic interplay of coronary artery calcification and underlying vascular dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2098–106.
87. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518–27.
88. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:528–35.
89. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:840–9.