

Fluxo Fracionado de Reserva: Aplicações em Cardiologia Intervencionista

Fractional Flow Reserve: Applications in Interventional Cardiology

Francisco de Assis Costa,¹ MD, PhD; Amilson Martins Pacheco Filho,² MD; Antonio Leilton Luna Machado Filho,² MD; Edécio Galindo de Albuquerque,² MD; Evandro Martins Filho,² MD

Hospital Universitário Professor Alberto Antunes,¹ Universidade Federal de Alagoas; Santa Casa de Misericórdia de Maceió,² Maceió, Alagoas - Brasil

Resumo

O fluxo fracionado de reserva (FFR) já é um método consagrado na avaliação funcional das estenoses coronarianas, sendo a estratégia invasiva de escolha para análise das lesões coronarianas intermediárias. Neste artigo de revisão são destacadas as principais aplicações do FFR na prática da cardiologia intervencionista, além da abordagem de outros pontos relevantes deste importante método no processo de decisão do melhor tratamento a ser adotado em diversas situações envolvendo a doença arterial coronariana e as intervenções percutâneas.

Palavras-chave: Fluxo fracionado de reserva; Cardiologia intervencionista; Intervenção coronariana percutânea.

Abstract

Fractional flow reserve (FFR) is a well-established method in the functional assessment of coronary stenoses, and is the invasive strategy of choice for the analysis of intermediate coronary lesions. In this review article, the major uses of FFR in the practice of interventional cardiology are pointed out, and other relevant aspects of this important method in making decisions concerning the best treatment to be adopted in different situations involving coronary artery disease and percutaneous interventions are also addressed.

Keywords: Fractional flow reserve; Interventional cardiology; Percutaneous coronary intervention.

Introdução

Define-se FFR como o fluxo sanguíneo máximo para o miocárdio na presença de uma determinada estenose (ou estenoses), dividido por esse mesmo fluxo se não houvesse nenhuma estenose. Tal índice representa a fração do fluxo miocárdico máximo normal que pode ser atingida, apesar da presença da obstrução ao fluxo de sangue. Com base em conceitos teóricos, validados em modelos experimentais, o FFR pode ser facilmente determinado dividindo-se a pressão média distal à lesão coronariana pela pressão média da aorta durante a vasodilatação máxima, induzida por papaverina, adenosina intracoronariana ou adenosina intravenosa¹⁻³.

A medida do FFR, feita durante a angiografia, possibilita a avaliação intravascular imediata do significado funcional de lesões coronarianas angiograficamente diagnosticadas, de forma rápida e objetiva⁴. Metanálise de vários estudos, correlacionando FFR, angiografia quantitativa e testes funcionais não invasivos, comprovou que a estimativa do FFR é capaz de avaliar as condições de suprimento sanguíneo regional do miocárdio, independentemente de variáveis como frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica^{5,6}.

Feita esta nota introdutória, vamos às considerações sobre as aplicações e considerações relevantes do FFR na prática da cardiologia intervencionista.

Artigo de Revisão

1. FFR na Avaliação de Lesões Intermediárias

A medida do FFR é particularmente útil para análise do significado funcional de lesões coronarianas angiograficamente consideradas moderadas, isto é, aquelas com redução do diâmetro luminal entre 40% e 70%. De acordo com o resultado de vários estudos ficou demonstrado que pacientes com lesões coronarianas obstrutivas cujo FFR foi $\geq 0,75$ podem ser tratados de modo conservador, ou seja, sem necessidade de intervenção coronária para revascularização miocárdica, sendo a evolução desses indivíduos, em médio e longo prazos, igual ou mesmo superior à observada naqueles submetidos a uma intervenção coronariana percutânea (ICP) para tratar a lesão-alvo^{5,7}.

Em estudo com 45 pacientes, Pijls et al⁴ avaliaram estenoses angiograficamente moderadas em apenas uma artéria coronária, mostrando que a média do FFR teve acurácia muito superior para distinguir lesões responsáveis por isquemia do que o teste ergométrico, cintilografia miocárdica ou ecoestresse. Todos os pacientes cujo FFR foi $< 0,75$ apresentaram sinais de isquemia em um ou mais testes, enquanto naqueles com FFR $\geq 0,75$ somente três tiveram algum teste funcional apontando isquemia miocárdica.

O estudo DEFER^{5,8} mostrou que era seguro postergar a intervenção quando a estenose não se traduzia em isquemia, segundo o FFR. O grupo de pacientes no qual os valores de FFR eram $\geq 0,75$ e a ICP foi adiada apresentou sobrevida livre de eventos cardíacos após dois anos de 89%, comparado com 83% do grupo no qual a ICP foi realizada ($p = 0,27$). O seguimento de cinco anos do estudo DEFER⁵ revelou resultados consistentes, com um risco de morte ou infarto agudo do miocárdio (IAM) na população cujo tratamento não foi feito, com base no FFR, de apenas 1% ao ano, risco que não foi alterado por ICP e similar ao da população normal.

No estudo FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation)⁹, multicêntrico, o emprego do FFR para guiar ICP resultou na redução de 30% a 35% na taxa de eventos combinados (morte, IAM e nova revascularização) ao final de um ano de seguimento clínico¹⁰. Ao final de dois anos os resultados foram mantidos, inclusive com redução na ocorrência isolada de IAM. Além disso, o uso do FFR resultou em melhor custo/benefício, com diminuição de até 30% no número de stents utilizados entre os pacientes que tiveram a ICP guiada por FFR.

Já o estudo FAME 2 avaliou o papel da ICP no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana estável, com

isquemia documentada pelo FFR¹¹. Aqueles com pelo menos uma lesão com FFR $< 0,8$ foram randomizados para tratamento medicamentoso otimizado *versus* ICP com stent farmacológico e seguidos por 24 meses, com o objetivo de avaliar a ocorrência do desfecho combinado de morte, IAM e revascularização de urgência. A randomização foi precocemente interrompida, em razão de o grupo mantido em tratamento clínico ter apresentado uma taxa significativamente maior dos desfechos combinados (12,7% X 4,3% no grupo ICP; OR = 0,32; $p < 0,001$), principalmente devido à maior necessidade de procedimentos de revascularização de urgência no grupo em tratamento clínico (11,1% X 1,6%; OR = 0,13; $p < 0,001$). Portanto, de acordo com as atuais evidências, o FFR deve ser o método invasivo preferencial para avaliação de lesões coronarianas intermediárias¹².

2. FFR como Rotina nas ICP

Em um estudo para avaliar a influência da medida rotineira do FFR em todas as ICP eletivas durante um determinado período, Sant'Anna et al¹³ mensuraram o FFR em todas as lesões maiores que 50%, segundo análise visual de três observadores. Aquelas estenoses com FFR $< 0,75$ eram tratadas com angioplastia e implante de stent sempre que possível, e aquelas com FFR $\geq 0,75$ eram tratadas de modo conservador. Depois, foi verificada a taxa de mudança na estratégia de tratamento após medida do FFR em todos os vasos analisados. Os autores constataram que em 32% das lesões avaliadas houve mudança de estratégia de tratamento após medida do FFR. Em 29% das lesões culpadas por isquemia o FFR foi $\geq 0,75$ e nenhuma intervenção foi realizada. Já em 44% das lesões consideradas "inocentes" o FFR foi $< 0,75$ e algum procedimento de revascularização foi realizado. A conclusão a que chegaram foi a de que a angiografia coronariana não é capaz de avaliar a importância funcional das obstruções coronarianas, sendo necessário associá-la a um método funcional que possa cumprir essa tarefa, sobretudo nas lesões intermediárias.

Mais recentemente, Toth et al¹⁴, em estudo que envolveu 4086 lesões coronarianas, demonstraram que, quando comparados os achados da angiografia coronária com o FFR, existe uma discordância de 35% na gravidade da estenose coronariana, a depender da localização e de aspectos anatômicos da lesão. A maior parte dessa discrepância se deve principalmente à dificuldade de definição da borda luminal e da microcirculação.

3. FFR na Estenose do Tronco da Artéria Coronária Esquerda (TCE)

Como se sabe, o TCE é um dos segmentos coronarianos mais difíceis de avaliar angiograficamente¹⁵. E os testes não invasivos também têm dificuldade de oferecer informações nessas situações. Pela importância prognóstica que encerra, as lesões do TCE devem ser adequadamente avaliadas¹⁶. Nesse sentido, vários estudos mostraram que o FFR pode ser usado com segurança nas estenoses do TCE e que o tratamento clínico, quando o FFR for $> 0,75$, proporciona prognóstico satisfatório¹⁷. A propósito, Bech et al¹⁸ avaliaram 54 pacientes com estenose de TCE estimadas à angiografia entre 40% e 60%. Foram encaminhados para cirurgia apenas pacientes com FFR $< 0,75$, sendo todos os pacientes seguidos por mais de dois anos. Ao final do seguimento não houve diferença na incidência de eventos cardíacos maiores entre o grupo com FFR $< 0,75$ (cirurgicamente revascularizado) e o grupo com FFR $> 0,75$, mantido em tratamento clínico. Portanto ganha força, ainda mais, a importância da avaliação funcional em casos duvidosos. E o valor de corte de 0,75 para o FFR mostrou sensibilidade para determinar a melhor conduta a ser adotada.

4. FFR na Doença Coronariana Multiarterial

O estudo FAME¹⁰ randomizou 1005 pacientes multiarteriais para serem tratados por angioplastia com implante de stents farmacológicos, estratificando-os em dois grupos: 1) grupo angiografia – todas as 496 lesões foram tratadas com base em critérios angiográficos; 2) grupo FFR – das 509 lesões somente aquelas com FFR $< 0,80$ foram abordadas. O percentual de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) após o período de um ano no grupo FFR foi de 13,2 X 18,3 no grupo angiografia ($p = 0,02$). Ou seja, houve redução de cerca de 30% no número de ECAM em favor do grupo FFR, além do custo deste grupo ter sido muito inferior.

Em subestudo do estudo FAME, Lim et al¹⁹ compararam os resultados de ICP guiada por FFR versus ICP guiada por angiografia em 512 pacientes com idade < 65 anos versus 493 com idade ≥ 65 anos. Após um ano, as taxas de morte, IAM ou nova revascularização tenderam a ser mais altas no grupo guiado por angiografia que no grupo FFR, tanto nos pacientes com < 65 anos (17,2% X 12,0%; $p = 0,098$), como no grupo com ≥ 65 anos (19,7% X 14,3; $p = 0,111$), não havendo interação significativa com base na idade ($p = 0,920$). Além disso, os pacientes mais idosos tinham FFR maior em vasos com estenose entre 50% e 70% ($0,83 \pm 0,11$ X $0,80 \pm 0,13$; $p = 0,028$) e também em vasos com estenose entre 71% e 90% ($0,69 \pm 0,15$ X $0,65 \pm 0,16$; $p = 0,002$). Vale ressaltar que a proporção de lesões funcionalmente significantes (FFR $\leq 0,80$)

em vasos com estenose entre 71% e 90% foi significativamente menor em idosos, comparados aos pacientes mais jovens (75,3% X 84,1%; $p = 0,013$).

5. FFR nas Lesões de Bifurcação

Lesões coronarianas de bifurcação são, por natureza, de abordagem mais difícil. A grande quantidade de técnicas de tratamento, nenhuma delas plenamente ideal, dá uma medida da complexidade de tratamento de uma lesão de bifurcação verdadeira. Alguns estudos utilizaram FFR como guia para implante de stent em bifurcações^{20,21}. Os resultados de tais estudos mostraram que, embora o ramo lateral pareça estenótico após implante de stent no vaso principal, nenhuma das estenoses com diâmetro luminal $< 75\%$ teve FFR $< 0,75$. Outra conclusão foi a de que quando a técnica do “kissing-balloon” foi empregada em lesões ostiais com FFR $> 0,75$, após seis meses de evolução o FFR continuou $> 0,75$ em 95% dos pacientes tratados.

6. FFR nas Síndromes Coronarianas Agudas (SCA)

Nas SCA predominam as alterações da microcirculação. Além da embolização de trombos, debris de placas e agregados plaquetários, ocorre também vasoconstricção e inflamação endotelial. Assim, o aumento da resistência da microcirculação pode diminuir o gradiente pressórico através da lesão, resultando em análise distorcida da gravidade da estenose. É importante salientar que as alterações na microcirculação, no IAM, se estendem a todos os territórios arteriais e não apenas à área afetada pela artéria culpada. Portanto, toda a avaliação do FFR na fase aguda do IAM é questionável²².

7. FFR nas Lesões Sequenciais

Ainda que vários pontos de estenose estejam presentes no mesmo vaso, o conceito e o valor de corte do FFR são válidos para avaliar o efeito conjunto dessas lesões obstrutivas. Além disso, é preciso ter a noção de que o FFR mensurado a jusante da lesão mais distal não representa a somatória dos gradientes de pressão ao longo das diversas estenoses²³. Dessa forma, a influência da lesão distal em relação à proximal é maior do que o inverso. Na prática, a melhor maneira de avaliar a contribuição individual de cada lesão no valor final do FFR, como na doença difusa, é através da manobra do recuo lento da corda-guia ao longo da artéria, em condições de hiperemia máxima. Uma vez identificada a estenose que gerou o maior gradiente, esta deve ser tratada e o FFR repetido, preferencialmente com a infusão intravenosa contínua de adenosina.

Artigo de Revisão

8. FFR Após Implante de Stents

Considerando que após implante de stent coronário pode haver lesão residual secundária à expansão incompleta das hastes metálicas, doença coronária difusa e hiperemia reativa após restabelecimento do fluxo coronário, estudos *in vivo* demonstraram que um FFR > 0,9 após implante de stent coronário pode estar associado a melhor prognóstico tardio após uma ICP²⁴.

9. FFR e Ultrassom Intracoronário (USIC)

O estudo FIRST (Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study)²⁵ teve como objetivo determinar o valor de área luminal mínima (ALM) que melhor se correlacionava com o FFR e avaliar a associação entre histologia virtual pelo USIC e o FFR em lesões consideradas intermediárias (estenose entre 40% e 80%, total de 367 lesões avaliadas). ALM < 3,07 mm² foi o melhor valor de corte para identificar um FFR < 0,8 (sensibilidade = 64%, especificidade = 64,9%, área sob a curva ROC = 0,65). ALM < 2,4 mm² (área sob a curva < 0,66) foi melhor para vasos com diâmetro de referência (DR) < 3,0 mm; ALM < 2,7 mm² (área sob a curva < 0,71) melhor para vasos com DR entre 3,0 e 3,5 mm e ALM < 3,6 mm² (área sob a curva < 0,68) melhor para vasos com DR > 3,5 mm. FFR se correlacionou com a carga de placa (plaque burden) pelo USIC (p < 0,001), mas não com morfologias de placa. Portanto, medidas anatômicas pelo USIC mostraram associação moderada com os valores do FFR. O ponto de corte ideal da ALM para determinar um FFR < 0,8 depende do DR do vaso.

10. FFR: Limitações

Apesar de já ser um método consagrado na avaliação funcional das estenoses coronarianas, principalmente nos casos duvidosos, em algumas situações o FFR pode ter sua mensuração dificultada ou mesmo seu valor questionado, como, por exemplo, em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda severa, ponte miocárdica, na fase aguda do IAM (recomenda-se seu uso pelo menos após cinco dias do evento), e em artérias muito tortuosas e/ou calcificadas.

Concluindo, as diretrizes atuais recomendam realizar ICP apenas diante de sintomas ou isquemia miocárdica documentada. Apesar da comprovada acurácia do FFR para avaliação do significado funcional da estenose coronariana e dos convincentes resultados já conhecidos do estudo FAME em favor do FFR em pacientes multiarteriais, o FFR tem sido utilizado em menos de 10% das ICP realizadas na ausência de evidência clínica de isquemia²⁶. A decisão do operador a respeito do uso do FFR na prática clínica é frequentemente baseada em achados angiográficos, de reconhecidas limitações em fornecer medidas acuradas e reprodutíveis do significado funcional de uma lesão coronariana. Talvez conceitos equivocados sobre custos e logística de emprego do FFR estejam impedindo seu uso rotineiro nos serviços de cardiologia intervencionista pelo mundo afora.

Conflito de Interesses

Declaro não haver qualquer conflito de interesse no presente estudo.

Referências

1. Van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Davies JE, Siebes M, Spaan JA, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(8): 439-52.
2. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114(12): 1321-41.
3. Lim MJ, Kern MJ. Coronary pathophysiology in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Probl Cardiol* 2006; 31(8): 493-550.
4. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334(26): 1703-8.
5. Pijls NH, 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 DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21): 2105-11.
6. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart* 2004; 90(9): 1085-93.
7. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, Satran A, Chandra M, Masden R, et al. Thirty-month outcome after fractional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96(7): 877-84.

8. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, De Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103(24): 2928-34.
9. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, 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* 2010; 56(3): 177-84.
10. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213-24.
11. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11): 991-1001.
12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dalllas AP, 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 American College Physicians, American Association for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): e44-e164.
13. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol* 2007; 99(4): 504-8.
14. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014; 35(40): 2831-38.
15. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, Lawo T, Yazar A, Holland-Letz T, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol* 2007; 120(2): 254-61.
16. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, et al. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981; 48(4): 765-77.
17. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with na ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110(18): 2831-36.
18. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, De Bruyne B, Bonnier JJ, Michels HR, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86(5):547-52.
19. Lim HS, Tonino PA, De Bruyne B, Yong AS, Lee BK, Pijls NH, Fearon WF. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol* 2014; 177(1): 66-70.
20. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(4): 633-37.
21. Koo BK, Park KW, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008; 29(6): 726-32.
22. Kyriakides ZS, Antoniadou A, Kolletis TM, Kremastinos DT. Coronary flow reserve in the contralateral artery increases after successful coronary angioplasty in patients with spontaneously visible. *Heart* 1998; 80(5): 493-98.
23. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige G, Kirkeeid R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000; 101(15): 1840-47.
24. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105(25): 2950-54.
25. Waksman R, Legutko J, Singh J, Orlando Q, Marso S, Schloss T, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(9): 917-23.
26. Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, Lennon RJ, Bell MR, Holmes DR, et al. Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J* 2013; 34(18): 1375-83.