

Fluxo Fracionado de Reserva do Miocárdio: conceitos e aplicações

Artigo de
Atualização

Fractional Flow Reserve: concepts and application

Fernando Mendes Sant'Anna, Marcelo Bastos Brito

Resumo

A angiografia vem sendo utilizada como padrão-ouro para a definição de doença arterial coronariana (DAC) há vários anos, embora suas limitações sejam bastante conhecidas. Testes não-invasivos têm valor limitado devido à incapacidade de informar com exatidão a localização da lesão que está causando isquemia. O fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) é um método simples, rápido e confiável para identificar as obstruções que estão produzindo isquemia miocárdica. Sua resolução espacial é inigualável, pode ser determinado em poucos minutos, é altamente reprodutível e apresenta excelente correlação com os métodos não-invasivos. O objetivo desse artigo é rever os fundamentos básicos e aplicações práticas do FFR.

Palavras-chave: Circulação coronariana / Fisiologia, Stent, Angioplastia transluminal percutânea coronariana

Abstract

Coronary angiography has been used for several years as the gold standard for defining coronary artery disease (CAD), although its limitations are widely acknowledged. Non-invasive tests have limited value as they are unable to provide accurate information on the location of the lesion causing myocardial ischemia. Fractional flow reserve (FFR) is a fast, reliable and simple method of identifying obstructions producing myocardial ischemia. Its spatial resolution is unparalleled, with measurements in a few minutes; highly replicable, it presents an excellent correlation with non-invasive methods. The purpose of this paper is to review the basic concepts and practical applications of FFR.

Keywords: Coronary physiology, Stents, Percutaneous coronary interventions

Introdução

Sabe-se que a presença de isquemia miocárdica verificada na cintilografia do miocárdio é um dos fatores prognósticos mais importantes em pacientes com doença arterial coronariana (DAC)^{1,2}. Isso foi mostrado recentemente em algumas meta-análises: a taxa anual de morte cardíaca ou infarto agudo do miocárdio (IAM) era aproximadamente 0,5% após uma cintilografia de perfusão ou eco-estresse normais contra mais de 6% quando um desses métodos mostrava evidência de isquemia^{2,3}. Ademais, o *follow-up* de cinco anos do estudo DEFER (*Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis*) mostrou que a taxa anual de morte ou IAM em pacientes com estenoses coronarianas não-

significativas do ponto de vista funcional foi de apenas 1%⁴.

Na prática, todavia, os testes não-invasivos são realizados apenas em uma minoria dos pacientes enviados para angioplastia coronariana⁵. Grande parte das intervenções coronarianas percutâneas (ICP) são realizadas baseadas apenas em critérios angiográficos, sem avaliação prévia da existência de isquemia⁵. Não obstante seus méritos indiscutíveis, a angiografia mostra limitações já conhecidas na estimativa da gravidade real de obstruções coronarianas, particularmente no caso de estenoses moderadas^{6,7}. Assim, como o grau de estenose medido pela angiografia é uma ferramenta falha para estabelecer sua importância funcional, muitas decisões inadequadas são tomadas em relação à revascularização

Santa Helena Hospital do Coração - Cabo Frio (RJ), Brasil

Correspondência: fernandomendes@cardiol.br

Fernando Mendes Sant'Anna | Rua Safira, 20 - Portinho - Cabo Frio (RJ), Brasil | CEP: 28915-400

Recebido em: 21/02/2009 | Aceito em: 23/02/2009

no dia-a-dia⁸. Logo, a combinação da perfeita definição anatômica (angiografia) aliada à informação funcional é indispensável para definir adequadamente a estratégia de tratamento de pacientes com DAC⁹.

O valor do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) na definição de isquemia miocárdica já foi amplamente estabelecido¹⁰⁻¹². Sabe-se que vasos que apresentam $FFR \geq 0,75$ podem ser tratados com segurança de forma conservadora enquanto um $FFR < 0,75$ é sinal de isquemia miocárdica e os pacientes, nesses casos, poderiam se beneficiar de procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica^{4,13-15}. Por isso, a combinação da angiografia com a determinação do FFR surge como a única estratégia completa já que combina anatomia, fisiologia e a possibilidade inclusive de tratamento *ad hoc*.

O presente artigo tem por objetivo rever os conceitos básicos e aplicações clínicas do fluxo fracionado de reserva do miocárdio.

Definição

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. Esse índice representa a fração do fluxo miocárdico máximo normal que

poderá ser atingido a despeito da presença da estenose. O FFR pode ser facilmente determinado dividindo-se a pressão média distal à lesão coronariana pela pressão média em aorta durante a vasodilatação máxima (induzida por papaverina ou adenosina intracoronarianas ou adenosina intravenosa). Um FFR de 0,60 significa que a quantidade máxima de sangue (e oxigênio) que irriga aquela área específica do miocárdio atinge apenas 60% do que atingiria se a artéria responsável fosse completamente normal. Se, após uma intervenção percutânea o FFR aumentar para 0,90, isso significa que o fluxo máximo alcançável para a área de miocárdio suprida por aquela artéria (e conseqüentemente o suprimento de oxigênio) aumentou em 50% e é agora 90% do valor atingível se a artéria fosse completamente normal.

As Figuras 1 e 2 mostram a representação esquemática de como determinar o FFR e por que uma medida de fluxo pode ser inferida dividindo-se pressões.

Aspectos Práticos

Material utilizado

Cateteres de até 4F podem ser utilizados para medir o FFR¹⁶. No entanto, como recomendação prática, dá-se preferência à utilização de cateteres-guia 6F ou 7F sem furos laterais.

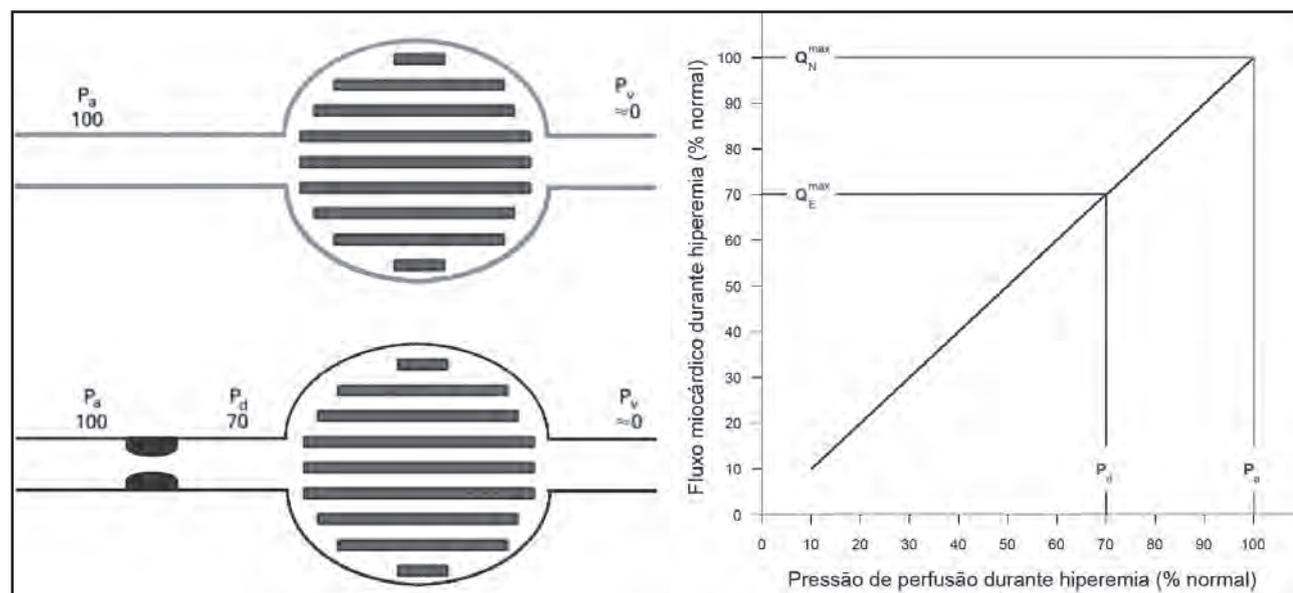


Figura 1

Conceito de fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR). Se não existe estenose presente (linhas cinza), a pressão de perfusão (P_a) determina o fluxo máximo (100%) normal do miocárdio ($P_a = P_d$). No caso de uma estenose (linhas pretas), responsável por um gradiente de 30mmHg durante hiperemia máxima, a pressão de perfusão distal (P_d) cairá para 70mmHg. Como a relação entre fluxo e pressão no miocárdio é linear durante a hiperemia (gráfico), o fluxo miocárdico irá atingir apenas 70% de seu valor normal.

Equação Hidráulica

Pressão (ΔP) = Fluxo (Q) x Resistência (R)
 $Q = \Delta P / R$

$$FFR_{mio} = \frac{Q_{Estenose}}{Q_{Normal}} = \frac{(P_d - P_{st}) / R_{mio}}{(P_A - P_{st}) / R_{mio}} = \frac{P_d}{P_A}$$

Figura 2

Fórmula que permite entender por que o fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) é calculado dividindo-se a pressão distal na artéria coronária (P_d) pela pressão em aorta (P_A) durante hiperemia máxima.

$Q_{Estenose}$ =fluxo na artéria coronária com estenose; Q_{Normal} =fluxo na artéria coronária na ausência de estenose; R_{mio} =resistência miocárdica

A corda-guia utilizada para a medida do FFR utiliza um sensor específico localizado a 3cm de sua ponta, tem 0,014" de diâmetro (0,36mm) e ponta macia igual à utilizada nos procedimentos de angioplastia. Atualmente existem duas cordas-guia disponíveis no mercado: o *PressureWire* (*RadiMedical Systems Inc, Uppsala, Sweden*) e o *Volcano WaveWire* (*Volcano Inc, Rancho Cordova, Califórnia, USA*). Essas cordas-guia são conectadas a um aparelho que capta e analisa o sinal pressórico enviado, que é então convertido em sinal elétrico e exibido na tela do analisador.

Passos a seguir para medir o FFR

1. Cateterização seletiva das artérias coronárias com cateter-guia de angioplastia 6F ou 7F **sem furos laterais**;
2. Administração de heparina endovenosa 10.000UI e nitroglicerina intracoronária 0,25mg a 0,5mg;
3. Calibração do cateter-guia e do *pressure wire*;
4. Conectar o *pressure wire* ao analisador e igualar as pressões do cateter-guia e do *pressure wire* quando o sensor deste último estiver na altura da ponta do cateter-guia;
5. Colocação do *pressure wire* no leito distal de cada coronária a ser analisada, uma de cada vez, conforme descrito;
6. Avaliação de cada uma das lesões coronárias através da medida do FFR durante hiperemia máxima

Tabela 1

Importância da vasodilatação epicárdica e microvascular durante a medida do FFR

Vasodilatação epicárdica

Dinitrato de isossorbida: 0,2mg a 0,5mg intracoronário (IC) em bolus, pelo menos 30s antes das primeiras medidas

Vasodilatação microvascular

Adenosina ou ATP IC	50-60µg na CD e 100µg na CE
Papaverina IC	15mg na CD; 20mg na CE
Nitroprussiato IC	0,6µg/kg em bolus
Adenosina ou ATP intravenosa	140µg/kg/min (em veia central, p.ex. femoral)

FFR=fluxo fracionado de reserva do miocárdio; ATP=adenosina trifosfato; CD=coronária direita; CE=coronária esquerda

induzida por adenosina 140µg/kg/min endovenosa profunda durante 2-3 minutos ou adenosina ou papaverina intracoronárias em bolus.

Hiperemia

É absolutamente essencial induzir vasodilatação máxima nos dois compartimentos da circulação coronária, o epicárdico e a microcirculação. A Tabela 1 mostra as principais opções disponíveis para tal. Em geral, a administração de dinitrato de isossorbida intracoronária (IC), na dose de 0,2mg a 0,5mg, é suficiente para abolir qualquer espasmo de vasos epicárdicos.

Quanto à microcirculação, o ideal é a utilização da adenosina intravenosa (IV) profunda. A adenosina IC possui efeito muito fugaz (20-25 segundos) não sendo adequada para a realização da curva de *pull-back* (retirada progressiva do *pressure wire* com medida simultânea do FFR durante essa manobra), que é fundamental para avaliar certos tipos de estenose. A papaverina IC é uma boa opção quando não se dispõe da adenosina IV, pois seu tempo de ação é de até 50 segundos, podendo ser utilizada em manobras de *pull-back*.

Existem alguns estudos comparando a adenosina IC com a intravenosa e até mesmo outros vasodilatadores (papaverina, ATP, etc.) para a obtenção de hiperemia¹⁷⁻¹⁹. Esses estudos concluem que ambas são semelhantes e produzem resultados confiáveis, mas alertam para as limitações da adenosina IC. Recentemente, foi publicada uma revisão²⁰ que conclui que a melhor opção para pacientes multarteriais e/ou com lesões seriadas no mesmo vaso é a adenosina intravenosa por ser a única que permite a realização da curva de *pull-back*, podendo assim investigar a colaboração de cada lesão no valor final do FFR, assim como a existência de doença aterosclerótica difusa. Outro problema que um desses estudos mostrou é que em até 16% dos pacientes que apresentaram valores de FFR pouco acima de 0,75 (10%) ou de 0,80 (6%) a adenosina IC subestimou o valor do mesmo, pois o FFR passou a ser menor do que 0,75 quando foi utilizada a adenosina IV¹⁹.

Características únicas do FFR

O FFR apresenta algumas características que tornam esse índice particularmente útil na avaliação funcional das estenoses coronarianas e, conseqüentemente, na tomada de decisão em cada caso em particular. São elas:

1. Valor teórico normal de 1 para quaisquer pacientes e artérias;
2. Valor de corte bem definido (0,75);
3. Não sofre influência do estado hemodinâmico do paciente;
4. Leva em conta a presença de circulação colateral;
5. Está relacionado à quantidade de miocárdio perfundido pelo vaso;
6. Possui resolução espacial inigualável.

Serão analisadas a seguir cada uma dessas características:

Valor normal de 1 para quaisquer pacientes e artérias

Um valor normal padrão é algo muito difícil de se obter em medicina. Desde que em um vaso epicárdico normal não existe declínio na pressão ao longo de seu trajeto, mesmo durante a hiperemia máxima, é óbvio que a relação P_d/P_a deve ser igual ou bem próxima à unidade. Isso significa que artérias epicárdicas normais não contribuem para a resistência total ao fluxo sanguíneo coronariano. O menor valor encontrado em 65 vasos estritamente normais do ponto de vista angiográfico foi igual a 0,92²¹. No entanto, é importante mencionar que, em pacientes com artérias normais e doença aterosclerótica comprovada em outros vasos, essas artérias podem contribuir para a diminuição da resistência miocárdica mesmo que não apresentem lesões visíveis à angiografia. Aproximadamente 50% dessas artérias apresentam FFR menor do que o menor valor encontrado em vasos de pacientes sem doença alguma e, em 10% dos casos, esse valor pode ser <0,75²¹. Do ponto de vista prático, isso significa que pode haver isquemia em pacientes com DAC mesmo na ausência de lesões coronarianas significativas.

Valor de corte bem definido

Valores de corte podem ser definidos como valores que distinguem níveis normais dos anormais para uma determinada medida (no caso, o FFR). É muito importante, para permitir uma decisão clínica correta, reduzir o nível de imprecisão de um método ao mínimo possível. No caso do FFR, valores <0,75 estão quase sempre associados com isquemia miocárdica, enquanto estenoses associadas com FFR>0,80 quase nunca se associam com isquemia. Isso significa que a zona cinza para o método (FFR entre 0,75 e 0,80)

corresponde a menos do que 10% dos valores possíveis do FFR (Figura 3).

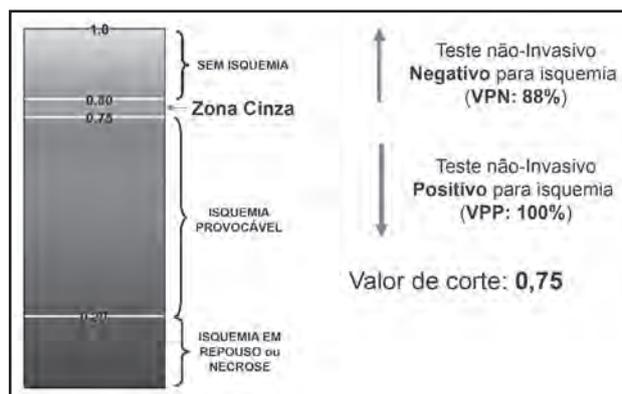


Figura 3

Valor de corte do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) de acordo com os diversos estudos publicados na literatura.

VPN=valor preditivo negativo; VPP=valor preditivo positivo

Não sofre influência do estado hemodinâmico

No laboratório de hemodinâmica a pressão arterial, a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica podem sofrer alterações. Ao contrário de vários outros índices medidos na hemodinâmica, a mudança desses parâmetros não influencia no valor final do FFR²². Além disso, a medida do FFR é extremamente reprodutível¹³. Isso não se deve apenas ao fato de as pressões na aorta e no leito distal da coronária serem realizadas simultaneamente, mas também à capacidade extraordinária da microcirculação de se dilatar repetidamente o máximo possível. Essas características aumentam bastante a acurácia do método e o tornam confiável para tomada de decisão correta na prática clínica.

Leva em conta a presença de circulação colateral

Não importa para o miocárdio que seu fluxo sanguíneo seja anterógrado, através dos vasos epicárdicos, ou retrógrado, por circulação colateral. A pressão distal na coronária durante a hiperemia máxima reflete a contribuição tanto da circulação normal quanto da colateral. Isso é válido não só para estenoses que estão *supridas* por circulação colateral como também para artérias estenóticas que *fornecem* circulação colateral para outro vaso cuja estenose seja mais crítica. Pode-se observar na Figura 4 a influência da circulação colateral na medida do FFR.

Está relacionado à quantidade de miocárdio perfundida

Quanto maior a quantidade de miocárdio perfundida por um vaso, maior o fluxo durante a hiperemia, maior o gradiente produzido e menor o FFR. Isso

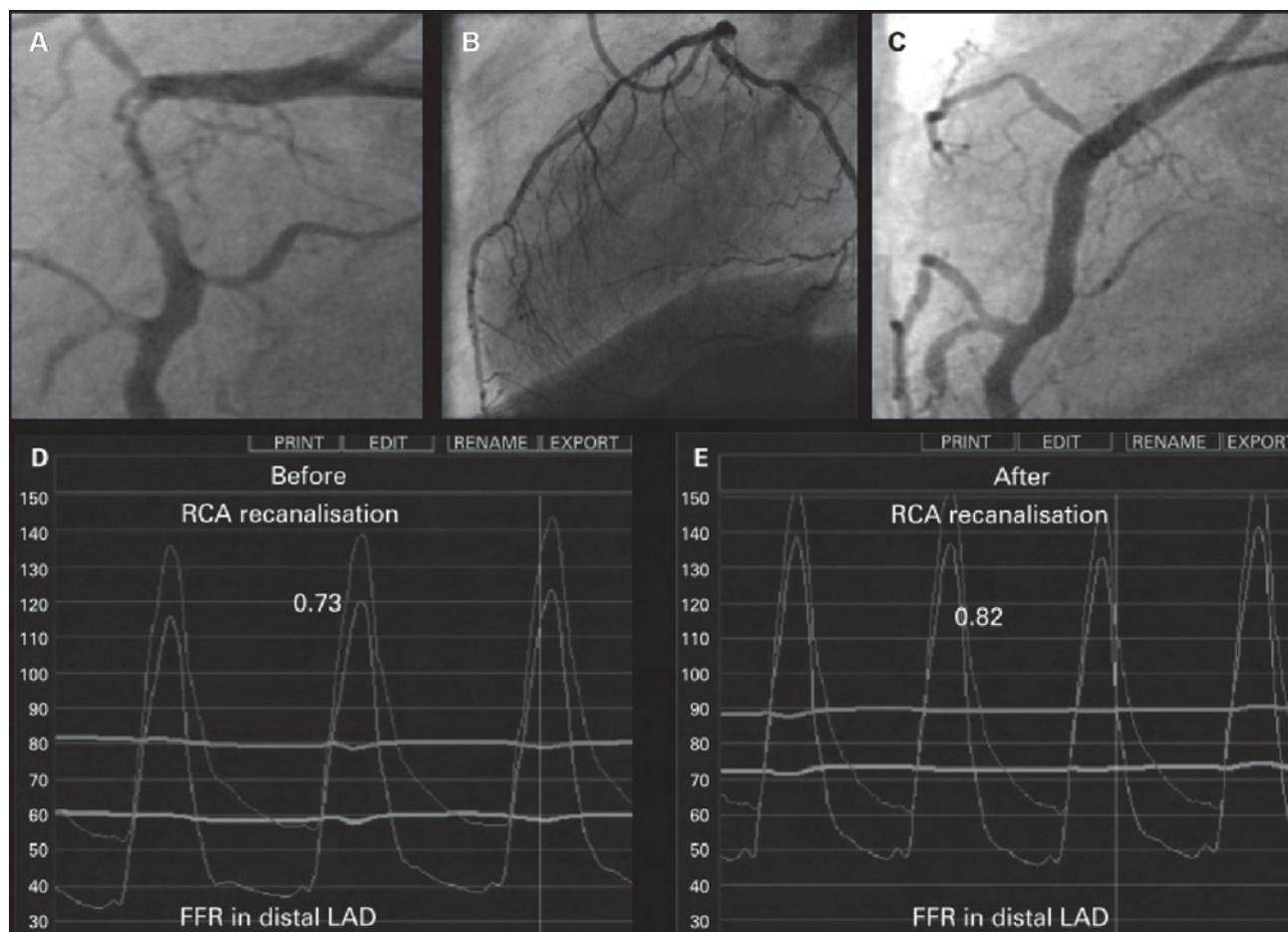


Figura 4

Correlação entre circulação colateral e valor do FFR. Pode-se notar que o paciente acima apresentava lesão grave na artéria coronária direita (RCA, painel A). Antes da colocação de um *stent* na mesma, o FFR medido no leito distal da artéria descendente anterior (LAD, painel B) foi 0,73 (painel D). Esse vaso fornecia circulação colateral para a RCA. Após implante de *stent* na RCA (painel C) o FFR tornou a ser medido na LAD e havia aumentado para 0,82 (painel E).

explica porque uma estenose com uma área seccional mínima de 4mm^2 tem um significado totalmente diferente no terço proximal da artéria descendente anterior versus a mesma localização num ramo marginal esquerdo.

Possui resolução espacial inigualável

O posicionamento exato do sensor na árvore coronariana é realizado através de fluoroscopia e documentado angiograficamente. A retirada gradual do *pressure wire* sob hiperemia máxima fornece ao operador uma avaliação instantânea dos locais onde existe resistência anormal do segmento arterial entre o sensor (situado a 3cm da ponta da corda-guia) e a aorta (cateter-guia). Enquanto outros testes funcionais fornecem resultados por paciente (teste ergométrico) ou, no máximo, por artéria (cintilografia de perfusão) o FFR atinge uma precisão por segmento analisado, com resolução espacial de alguns milímetros.

Aplicações do FFR em diferentes situações clínicas

A seguir serão analisadas as principais indicações clínicas para avaliação do FFR, que são:

1. FFR nas lesões moderadas;
2. FFR na doença multiarterial;
3. FFR na doença do tronco da coronária esquerda;
4. FFR após infarto agudo do miocárdio;
5. FFR nas lesões de bifurcação;
6. FFR na doença aterosclerótica difusa;
7. FFR em lesões seqüenciais;
8. FFR na rotina das intervenções percutâneas.

FFR nas lesões moderadas

A principal indicação da medida do FFR é na avaliação da importância funcional das lesões moderadas (40-70%). A Figura 5 mostra como duas estenoses angiograficamente semelhantes podem ter importância funcional completamente diferente. Numa série de 45

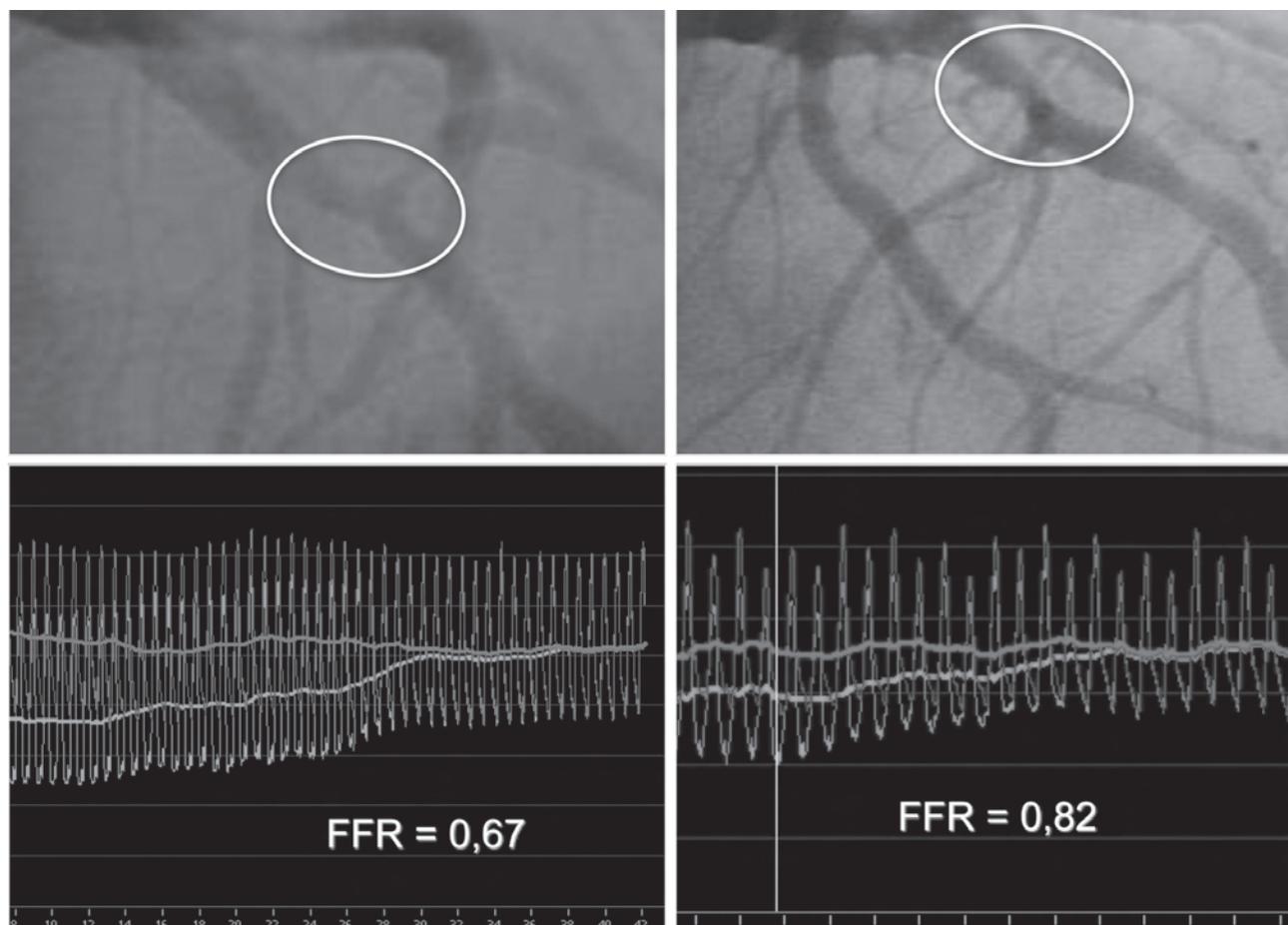


Figura 5

Exemplo de dois pacientes com lesões moderadas em terço proximal da artéria descendente anterior. Apesar da semelhança angiográfica, as duas lesões mostram importância funcional distinta. Enquanto a do canto superior esquerdo é responsável por isquemia, tendo sido tratada por angioplastia com implante de *stent*, a segunda foi tratada apenas clinicamente, com base na medida do FFR ($\geq 0,75$).

pacientes uniarteriais com estenoses moderadas em artérias coronárias, mostrou-se que a medida do FFR tem acurácia muito superior para distinguir lesões responsáveis por isquemia do que o teste ergométrico, cintilografia do miocárdio ou eco-estresse¹². Todos os pacientes ($n=21$) cujo FFR foi $<0,75$ apresentaram sinais de isquemia em um ou mais testes, enquanto dos 24 pacientes cujo FFR foi $\geq 0,75$ apenas três tiveram algum teste não-invasivo positivo.

Uma análise de 250 pacientes (452 lesões) submetidos à intervenção coronariana percutânea após medida do FFR mostrou pobre correlação entre as lesões intermediárias pela angiografia e a medida do FFR ($\rho = -0,33$, $p < 0,0001$)²³.

O estudo DEFER¹³ mostrou que era seguro adiar a intervenção quando a estenose não era responsável por isquemia, conforme indicado pelo FFR. O grupo no qual os valores do FFR eram $\geq 0,75$ (91 pacientes) e a intervenção coronariana percutânea (ICP) foi adiada mostrou uma sobrevida livre de eventos cardíacos

após dois anos de 89% comparado com 83% do grupo (90 pacientes) no qual a mesma foi realizada ($p=0,27$). O *follow-up* de cinco anos do estudo DEFER⁴ mostrou resultados consistentes, com um risco de morte ou infarto na população cujo tratamento foi adiado com base no FFR de 1% ao ano, risco esse não alterado por intervenção e semelhante ao da população normal.

FFR na doença multiarterial

Pacientes com doença coronariana multiarterial apresentam-se como uma população deveras heterogênea. As características anatômicas das lesões, seu grau de complexidade e sua importância funcional podem variar tremendamente e têm importantes implicações na estratégia de revascularização. Ademais, existe grande discrepância entre a descrição anatômica da lesão e a importância real da mesma. Por exemplo, um paciente pode ter “doença triarterial” baseado na angiografia, mas apresentar na realidade apenas duas estenoses hemodinamicamente significativas. O contrário também pode ser verdadeiro:

o paciente pode apresentar uma lesão aparentemente discreta no tronco da coronária esquerda e outra importante na artéria coronária direita e, quando se avalia o FFR, essa lesão de tronco pode ser na realidade mais importante. A Figura 6 mostra um exemplo prático da avaliação do FFR em paciente multiarterial.

Alguns estudos preliminares envolvendo a utilização do FFR em pacientes multiarteriais vinham sendo encorajadores²⁴⁻²⁶. Recentemente foi publicado o estudo FAME (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention*)²⁷. Esse estudo randomizou 1005

pacientes multiarteriais para serem tratados através de angioplastia com implante de *stents* farmacológicos, estratificando-os em dois grupos: (1) Grupo angiografia (496): todas as lesões foram tratadas com base em critérios angiográficos; (2) Grupo FFR (509): somente as lesões cujo FFR fosse $<0,80$ seriam tratadas. O índice de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) após o período de um ano no grupo FFR foi de 13,2% versus 18,3% no grupo angiografia ($p=0,02$). Em outras palavras, houve uma redução de 30% no número de eventos de um grupo em relação ao outro. Além disso, o custo do procedimento no grupo FFR foi bem menor do que no grupo angiografia.

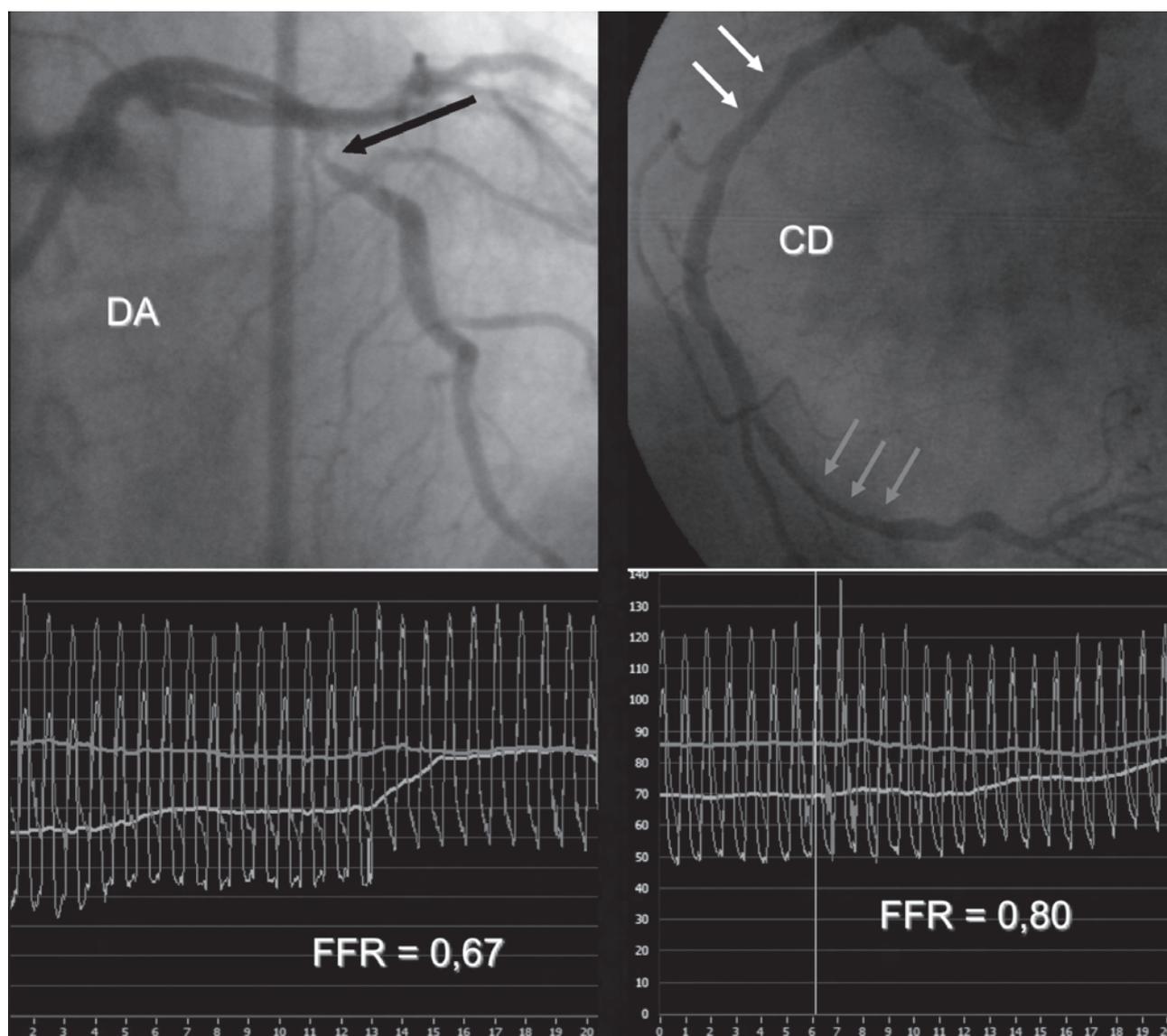


Figura 6
Exemplo de paciente com doença multiarterial. Apesar de parecer pela angiografia que as lesões da coronária direita (CD) são importantes, a medida do FFR revelou que as mesmas não são significativas do ponto de vista funcional. Quanto à estenose da artéria descendente anterior (DA), a medida do FFR confirmou tratar-se de obstrução importante, tendo sido tratada por implante de *stent*. Apesar de angiograficamente multiarterial, essa paciente pode ser considerada uniarterial do ponto de vista funcional.

FFR nas lesões do tronco da coronária esquerda

A presença de estenose significativa no tronco da coronária esquerda (TCE) tem grande importância prognóstica²⁸. Por outro lado, revascularizar estenoses sem importância pode levar à atresia dos enxertos, mesmo quando artérias mamárias internas são utilizadas²⁹. Como se não bastasse, o TCE é um dos segmentos mais difíceis de avaliar angiograficamente³⁰. Testes não-invasivos, em geral, pouco contribuem nos casos de lesão de TCE. Os defeitos de perfusão são frequentemente vistos em apenas um território vascular, especialmente quando a artéria coronária direita apresenta lesões significativas³¹. Ademais, a captação do marcador radioativo pode estar reduzida em todos os territórios vasculares afetados ("isquemia balanceada") levando a resultados falso-negativos³². Vários estudos mostraram que o FFR pode ser usado com segurança em estenoses do TCE e que o tratamento conservador quando o FFR for $>0,75$ propicia evolução satisfatória³³⁻³⁵. Além disso, esses estudos mostraram que do ponto de vista angiográfico não havia diferença entre as lesões dos pacientes que apresentavam $\text{FFR} < 0,75$ ou $> 0,75$, reforçando ainda mais a importância da avaliação funcional em casos de dúvida. Assim, um paciente que apresente uma lesão intermediária no TCE merece, sem dúvida, avaliação funcional dessa lesão antes de se tomar uma decisão quanto a sua estratégia de tratamento. A Figura 7 mostra um exemplo de como a medida do FFR pode influenciar radicalmente o tipo de tratamento desses pacientes.

FFR após infarto agudo do miocárdio

Após um infarto agudo do miocárdio (IAM), o tecido antes viável é parcialmente substituído por tecido cicatricial. Portanto, a massa total de miocárdio funcional suprida pelo vaso responsável pelo IAM tende a diminuir³⁶. Por definição, o fluxo hiperêmico e, conseqüentemente, o gradiente durante a hiperemia diminuem da mesma maneira. Assumindo-se que a estenose continue idêntica, o FFR deve aumentar. Isso não significa que o FFR subestime a importância da lesão após o infarto. Simplesmente ilustra a relação existente entre fluxo, gradiente de pressão e massa de miocárdio e demonstra que a mera anatomia de um vaso estenótico não reflete sua importância funcional.

Dados recentes confirmam que a resistência miocárdica durante hiperemia no miocárdio viável que circunda a área infartada permanece normal³⁷. Esses dados suportam a aplicação do mesmo valor de corte do FFR em territórios recentemente infartados. De forma semelhante, estudos recentes indicam que a resistência hiperêmica em segmentos distantes da área de infarto é também normal³⁸, podendo o FFR ser utilizado para avaliar essas estenoses.

FFR nas lesões de bifurcação

Segmentos vasculares que se sobrepõem assim como artefatos radiográficos tornam as estenoses em bifurcação difíceis de avaliar pela angiografia, assim

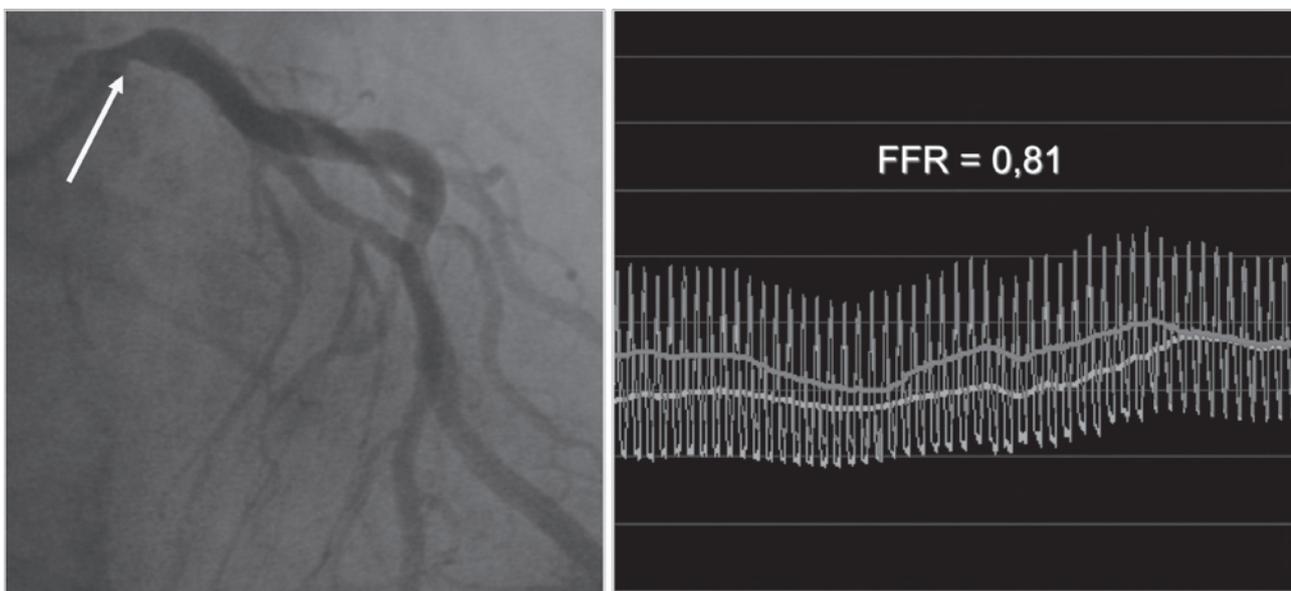


Figura 7

Paciente de 59 anos, sexo masculino, lesão moderada na origem do tronco da coronária esquerda. O FFR medido no terço distal da artéria descendente anterior foi 0,81. Esse paciente foi mantido em tratamento clínico e apresenta evolução favorável.

como intervenções percutâneas em bifurcações costumam ser mais complexas de se realizar. O mesmo princípio da angioplastia guiada pelo FFR pode ser aplicado nas lesões em bifurcação. Dois estudos recentes usaram o FFR como guia para implante de *stent* em bifurcações^{39,40}. Os resultados podem ser assim resumidos: (1) Embora o ramo lateral fique com aspecto estenótico após a colocação do *stent* no vaso principal, nenhuma dessas estenoses, cujo grau foi estimado em <75% tiveram FFR <0,75; (2) Quando a técnica do "kissing balloon" foi empregada em estenoses ostiais cujo FFR fosse <0,75, o FFR após seis meses foi >0,75 em 95% dos casos.

FFR na doença aterosclerótica difusa

Estudos histopatológicos e, mais recentemente, o ultra-som intravascular mostraram que a aterosclerose apresenta natureza difusa e que uma estenose discreta em uma artéria normal é algo raro. O conceito de lesão focal é principalmente angiográfico e não reflete a patologia. Até bem pouco tempo, se não havia um estreitamento focal de pelo menos 50% ao angiograma, achava-se que nenhuma resistência anormal estaria presente no território epicárdico. Logo, se assumia que a pressão distal coronariana era normal e que a doença aterosclerótica difusa sem estenose focal não poderia causar isquemia. Esse paradigma caiu: a presença de doença aterosclerótica difusa está frequentemente associada com o declínio progressivo na pressão²¹ e fluxo coronarianos⁴¹, e isso não pode ser previsto pelo angiograma. Aproximadamente 10% dos

pacientes com resistência epicárdica anormal podem apresentar isquemia miocárdica reversível. Nesses pacientes, a dor precordial é em geral considerada não-coronariana porque não se encontra qualquer lesão focal, e a cintilografia do miocárdio é erradamente tida como falso-positiva⁴². Pacientes submetidos a implante de *stent* cujo FFR pós-procedimento foi <0,90 (quase 1/3 dos casos) foram associados com evolução clínica pior do que aqueles cujo FFR pós foi >0,90⁴³.

A única maneira de se demonstrar o impacto hemodinâmico da doença aterosclerótica difusa é realizando uma manobra de retração da corda-guia (*pull-back manoeuvre*) sob hiperemia máxima (Figura 8).

FFR nas lesões seqüenciais

Mesmo quando várias estenoses estão presentes na mesma artéria, o conceito e o valor de corte do FFR ainda são válidos para avaliar o efeito conjunto dessas estenoses. Entretanto, é importante ressaltar que, quando várias estenoses estão presentes no mesmo vaso, cada uma delas influencia o fluxo hiperêmico e, conseqüentemente, o gradiente pressórico através das outras. A influência da lesão distal na proximal é maior do que o contrário. Do ponto de vista prático, a melhor maneira de avaliar a contribuição individual de cada estenose no valor final do FFR, da mesma forma que na doença difusa, é através da manobra de retração lenta da corda-guia ao longo do vaso durante a hiperemia máxima.



Figura 8

A curva de retração (*pull-back*) mostra uma subida lenta e gradual da pressão intracoronariana do leito distal para o terço proximal da artéria descendente anterior, o que é um padrão típico de doença aterosclerótica difusa. Não existem gradientes focais dentro da artéria.

FFR na rotina das intervenções coronarianas percutâneas

Sant'Anna et al.⁴⁴ realizaram um estudo para investigar a influência da medida rotineira do FFR em todas as intervenções coronarianas percutâneas eletivas durante um período consecutivo de tempo. Em todos os pacientes agendados para angioplastia, três cardiologistas diferentes reviam a angiografia e classificavam as lesões angiograficamente importantes (>50%) como lesões que mereciam tratamento intervencionista ou não. Antes da intervenção, o FFR era medido em todas essas estenoses e aquelas cujo FFR fosse <0,75 eram tratadas por angioplastia com implante de *stent* sempre que possível, e as que apresentassem FFR ≥0,75 eram tratadas clinicamente. Ao final, media-se a percentagem de mudança na estratégia de tratamento após a medida do FFR em todos os vasos e pacientes. Esse estudo constatou que em 32% das lesões analisadas (48% dos pacientes) houve mudança na estratégia de tratamento após a medida do FFR. Em 29% das lesões que foram consideradas culpadas por isquemia (100/350) o FFR foi ≥0,75 e nenhuma intervenção foi realizada. Em 44% das lesões consideradas inocentes (44/102) o FFR foi <0,75 e algum tipo de procedimento de revascularização foi realizado. Esse estudo mostra que a angiografia coronariana não é adequada para avaliar a importância funcional das lesões coronarianas, sendo necessário associá-la a um método funcional capaz de fazê-lo, especialmente nas lesões moderadas.

Limitações do FFR

Em algumas situações clínicas o FFR pode ser difícil de determinar ou seu valor pode ser questionado. Observem-se alguns exemplos:

FFR e hipertrofia ventricular esquerda

Pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) importante podem apresentar isquemia reversível mesmo na ausência de estenose coronariana. Nesses pacientes o fluxo subendocárdico encontra-se mal distribuído devido à desproporção entre a densidade capilar e o volume dos miofilamentos. Logo, o valor de corte do FFR <0,75 deve ser usado com cautela. Em pacientes com FFR <0,75 com certeza haverá isquemia; no entanto, valores de FFR entre 0,75 e 0,90 são mais difíceis de interpretar nessa situação clínica⁴⁵. Recentemente foi publicado um estudo⁴⁶ que comparou a medida do FFR em pacientes com HVE importante e pacientes sem HVE. As características clínicas e angiográficas de ambos os grupos foram semelhantes. Não houve diferença significativa no FFR médio dos dois grupos (HVE: 0,79±0,12 vs. controle: 0,78±0,16,

p=ns) e a HVE não se correlacionou com o FFR na análise multivariada. Esse estudo conclui que o FFR pode ser usado em pacientes portadores de HVE da mesma forma que nos demais.

FFR e ponte miocárdica

Pacientes que apresentam obstruções dinâmicas variadas, como aquelas observadas no segmento de uma artéria envolvida por uma ponte miocárdica, podem representar uma limitação ao uso do FFR. Existem alguns relatos de caso na literatura chamando a atenção para as limitações do método nesses pacientes⁴⁷ e outros apontando para sua utilidade^{48,49}. Como ainda não existe consenso, recomenda-se usar com cautela o FFR para orientar o tratamento de pacientes com ponte miocárdica.

FFR e infarto agudo do miocárdio

Na maior parte das vezes não é difícil determinar a artéria culpada durante um infarto. Além disso, nas primeiras horas de infarto, a embolização do leito distal coronariano por trombos, as alterações do miocárdio, a disfunção aguda da microcirculação e outras alterações bioquímicas tornam improvável que se possa atingir nesses pacientes o estado de hiperemia máxima imprescindível para avaliação do FFR. Soma-se a isto o fato de essas alterações apresentarem características muito dinâmicas e, portanto, medidas obtidas durante essa fase aguda podem ser totalmente diferentes daquelas que seriam obtidas 24 horas depois. Sendo assim, a utilização do FFR na fase aguda do infarto não é recomendada.

FFR em vasos muito tortuosos e calcificados

A presença de tortuosidade extrema com ou sem calcificação pode ser uma importante limitação ao uso do FFR. Nesses casos, a sensibilidade do sensor localizado na extremidade da corda-guia pode ficar comprometida pelas curvas e/ou cálcio da coronária analisada (que exercem um efeito mecânico sobre o mesmo) fornecendo traçados que não são confiáveis ou mesmo danificando o sensor.

Conclusões: Mudando paradigmas no diagnóstico e no tratamento da doença coronariana

A medida do FFR é um meio prático, simples e robusto para avaliar a repercussão funcional da doença arterial coronariana em nível epicárdico. Sua execução é simples, rápida e segura. Necessita apenas de uma corda-guia especial (*pressure wire*) e medicação que possa induzir hiperemia máxima. Sua natureza

invasiva é contrabalançada pela resolução espacial inigualável do método, oferecendo ao cardiologista informação funcional com precisão excepcional, por segmento arterial, enquanto os métodos não-invasivos trabalham, na melhor das hipóteses, com informações em referência ao paciente ou vaso. A evolução clínica dos pacientes nos quais a revascularização foi baseada no FFR são muito encorajadoras, especialmente após a publicação do *follow-up* de cinco anos do estudo DEFER e de um ano do estudo FAME. Dessa forma, o FFR pode ser considerado como a “carta na manga” do cardiologista intervencionista, o seu “instrumento de bolso” para medir a perfusão miocárdica. Isso é real e apresenta ainda as seguintes vantagens: (1) O FFR é mais preciso nas lesões moderadas; (2) O FFR possui melhor resolução espacial; (3) Combinado ao índice de resistência miocárdica (IRM) o FFR é capaz de distinguir entre resistência epicárdica ou miocárdica⁵⁰ (assunto não abordado nesta revisão); (4) O FFR está facilmente disponível no laboratório de hemodinâmica, pois é realizado em conjunto com a angiografia. Assim, o FFR é o único método verdadeiramente completo de avaliação de pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, pois combina informação fisiológica e anatômica (angiografia) além de permitir intervenção imediata caso esta se faça necessária.

É tempo de se reverem as Diretrizes de tratamento de doença coronariana, ampliando-se o espectro de indicações da avaliação funcional invasiva no âmbito do diagnóstico e tratamento dessa patologia tão comum.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95(8):2037-2043.
2. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
3. Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):227-37.
4. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-111.
5. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims database. *Circulation*. 1993;87(5):1489-497.
6. Fischer JJ, Samady H, Mcpherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):210-15
7. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, et al. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):328-34.
8. Wijns W, De Bruyne B, Vanhoenacker PK. What does the clinical cardiologist need from noninvasive cardiac imaging: is it time to adjust practices to meet evolving demands? *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):366-70.
9. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review. *Heart*. 2008;94(7):949-59.
10. Pijls NH, Van Gelder B, Van Der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-193.
11. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;92(1):39-46.
12. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-708.
13. Bech GJW, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis – A randomized trial. *Circulation*. 2001;103(24):2928-934.
14. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2623-629.
15. Pijls NHJ. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1085-1093.
16. Legalery P, Seronde MF, Meneveau N, et al. Measuring pressure-derived fractional flow reserve through four French diagnostic catheters. *Am J Cardiol*. 2003;91(9):1075-1078.
17. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J*. 2000;140(4):651-57.

18. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877-883.
19. Casella G, Leibig M, Schiele TM, et al. Are high doses of intracoronary adenosine an alternative to standard intravenous adenosine for the assessment of fractional flow reserve? *Am Heart J*. 2004;148(4):590-95.
20. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(2):198-204.
21. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but «normal» coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-406.
22. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94(8):1842-849.
23. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, et al. Qual o erro da angiografia na definição de isquemia miocárdica durante intervenções coronarianas percutâneas? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):179-84.
24. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2623-629.
25. Botman KJ, Pijls NHJ, Bech GJW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel coronary disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter and Cardiovasc Interv*. 2004;63(2):184-91.
26. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. Long-term guided clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):438-42.
27. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
28. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, 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.
29. Berger A, MacCarthy PA, Siebert U, et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110(11 suppl I):II36-40.
30. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, 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.
31. Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):64-70.
32. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):896-902.
33. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, 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.
34. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110(18):2831-836.
35. Leesar MA, Mintz GS. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(5):721-30.
36. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(2):157-62.
37. Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, et al. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med*. 2007;48(12):1987-992.
38. Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, et al. Hyperaemic microvascular resistance is not increased in viable myocardium after chronic myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2320-325.
39. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):633-37.
40. Koo BK, Park KW, Kang HJ, 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.
41. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by non-invasive positron emission tomography. *Circulation*. 2000;101(16):1931-939.
42. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003;5(2):67-71.
43. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*. 2002;105(25):2950-954.

44. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, et al. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):504-508.
45. Pijls NHJ, DeBruyne B. *Coronary Pressure.* 2nd ed. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2000:253.
46. Chhatriwalla A, Ragosta M, Powers E, et al. High left ventricular mass index does not limit the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of lesion severity. *J Invas Cardiol.* 2006;18(11):544-49.
47. Singh IM, Subbarao RA, Sadanandan S. Limitation of fractional flow reserve in evaluating coronary artery myocardial bridge. *J Invas Cardiol.* 2008;20(5):E161-66.
48. Kurtoglu N, Mutlu B, Soydinc S, et al. Normalization of coronary fractional flow reserve with successful intracoronary stent placement to a myocardial bridge. *J Interv Cardiol.* 2004;17(1):33-36.
49. Prendergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalisation of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent. *Heart.* 2000;83(6):705-707.
50. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation.* 2003;107(25):3129-132.