



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MARCELO LEMOS RIBEIRO

CORRELAÇÃO ENTRE MEDIDAS FISIOLÓGICAS DE ISQUEMIA NO
LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA: índices de repouso e índices hiperêmicos em
lesões intermediárias de artérias coronárias principais

RIO DE JANEIRO

2023

CORRELAÇÃO ENTRE MEDIDAS FISIOLÓGICAS DE ISQUEMIA NO
LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA: índices de repouso e índices hiperêmicos em
lesões intermediárias de artérias coronárias principais

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação do Mestrado Profissional
em Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como requisito à
obtenção do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Orientador: Dr Daniel Arthur Barata Kasal

Co- orientadora: Dra Andrea De Lorenzo

RIO DE JANEIRO

2023

R484c Ribeiro, Marcelo Lemos.

Correlação entre medidas fisiológicas de isquemia no laboratório de hemodinâmica: índices de repouso e índices hiperêmicos em lesões intermediárias de artérias coronárias principais / Marcelo Lemos Ribeiro. – Rio de Janeiro, 2023.

158 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Aterosclerose coronariana. 2. Isquemia miocárdica.
3. Avaliação fisiológica invasiva. I. Título.

MARCELO LEMOS RIBEIRO

**CORRELAÇÃO ENTRE MEDIDAS FISIOLÓGICAS DE ISQUEMIA NO
LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA: índices de repouso e índices hiperêmicos em
lesões intermediárias de artérias coronárias principais**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação do Mestrado Profissional
em Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como requisito à
obtenção do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Aprovada em: 06/12/2023

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Júnior
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Alexandre Siciliano Colafranceschi
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Rodrigo Trajano Sandoval Peixoto
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Valéria Verri (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Doutores Daniel Kasal e Andrea De Lorenzo, que aceitaram este desafio e muito contribuíram para sua realização;

Aos professores do Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares do INC, pelo altruísmo em transmitir seus conhecimentos;

As Bibliotecárias Cyntia e Francijane, por todo apoio.

A enfermeira Ionete, por todo apoio logístico e conhecimento transmitido.

As secretárias Andréia e Suzana, que muito me auxiliaram na marcação, orientação dos pacientes e mesmo na obtenção de dados.

A todos os demais funcionários do Serviço de Hemodinâmica do Instituto de Cardiologia de Laranjeiras;

Aos pacientes que participaram voluntariamente dessa pesquisa, desde a entrevista até os procedimentos e avaliações posteriores, alguns se tornando bons amigos.

RESUMO

Introdução: A doença coronariana é a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo. A fisiologia coronariana invasiva tem se mostrado cientificamente segura no diagnóstico de lesões ateroscleróticas que provocam isquemia considerável, tanto no paciente com doença estável, quanto no paciente a ser estratificado após um episódio de síndrome coronariana aguda (SCA). Entretanto, a verdadeira acurácia diagnóstica dos recém popularizados índices de repouso, versus o tradicional índice hiperêmico Reserva de Fluxo Fracionado (FFR) tem sido uma questão controversa. **Objetivo:** Interrogar fisiologicamente lesões ateroscleróticas coronarianas, utilizando dois métodos de avaliação invasiva obtidos em repouso, um deles a relação pressão média distal / pressão média proximal no ciclo cardíaco inteiro (Pd/Pa), e um índice diastólico, *Instantaneous Wave-Free Ratio (IFR)* ou *Diastolic Hyperemia-Free Ratio (DFR)*; e dois métodos hiperêmicos, seja Reserva de Fluxo Fracionado por contraste (c-FFR), e o método referência ou padrão ouro Reserva de Fluxo Fracionado (FFR). **Métodos:** Estudo transversal, que selecionou prospectivamente pacientes no Laboratório de Hemodinâmica do Instituto Nacional de Cardiologia, no período de maio de 2020 a maio de 2022. Foram admitidos pacientes com angina estável e lesão coronariana intermediária (40-80% de obstrução na angiografia), e pacientes com síndrome coronariana aguda estabilizada e lesão adicional em outra artéria não relacionada ao evento agudo, e finalmente pacientes com doença multi-vascular cuja presença ou origem da isquemia fosse incerta. **Resultados:** Incluídos 119 pacientes e realizadas 152 avaliações fisiológicas comparativas, sendo 67% homens. A média de idade foi 62,9 anos. Avaliação após (SCA) ocorreu em 36,8%, e avaliação por angina estável/isquemia silenciosa em 63,2%. O FFR teve resultado positivo (≤ 0.80) em 92/152 lesões (60 %). A área sob a curva ROC mostrou uma maior correlação do c-FFR com o FFR (0,95), seguida do IFR/DFR (0,86) e do Pd/Pa (0,85). Discordância entre o IFR ou DFR e o método referência (FFR) ocorreu em 23,8% dos casos (36/152). Na nossa amostra, a discordância foi FFR + (hiperemia)/ IFR/DFR – (repouso) em 83 % dos casos. Os principais fatores associados a essa discordância foram lesões ostiais ou proximais, e a presença de restenose intrastent. **Conclusão:** A sensibilidade do FFR com adenosina foi superior à dos métodos em repouso, na detecção de lesões funcionalmente significativas. Contraste-FFR foi o método livre de adenosina que mais se aproximou aos resultados do FFR. A utilização dos métodos

de repouso deve ser complementar, e não substituta à hiperemia com adenosina ou medicação equivalente, na avaliação fisiológica invasiva das lesões coronarianas epicárdicas.

Palavras-chave: Aterosclerose coronariana. Isquemia miocárdica. Avaliação fisiológica invasiva.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery atherosclerosis is the leading cause of morbidity and mortality in the world. Since coronary invasive physiology in the catheterization laboratory has proved its value in diagnosing true ischemic coronary lesions, as in patients with stable disease or after an acute coronary syndrome (ACS), the true diagnostic accuracy of resting indexes versus the traditional hyperemic Fractional Flow Reserve (FFR) has been a matter of debate. **Objective:** The aim of this study was to evaluate physiologically intermediate atherosclerotic coronary lesions, by means of two resting indexes, one from the whole cardiac cycle as distal to aortic pressure ratio (Pd/Pa), and one diastolic resting index, Instantaneous Wave-Free Ratio (IFR) or Diastolic Hyperemia-Free Ratio (DFR), and two hyperemic indexes, contrast-based Fractional Flow Reserve (c-FFR) and the gold standard or reference method Fractional Flow Reserve (FFR). **Methods:** Cross-sectional study with selection of patients at the National Institute of Cardiology, from May 2020 to May 2022. The admission criteria included stable angina patients plus an intermediate coronary lesion (40-80% stenosis), as well as in-patients with ACS and intermediate lesions on a different, non-culpr artery, or multi arterial patients where the location of ischemia was not clearly identified. **Results:** 119 patients (152 lesions) were investigated. Male sex was present in 67% of cases. The mean age was 62.9 years. Physiologic evaluation after ACS occurred in 36.8% of cases, and 63.2% of patients presented with complaints of stable angina pectoris/silent ischemia. The FFR value was below ischemic threshold ($FFR \leq 0.80$) in 92/152 lesions (60%). Compared with FFR, the AUC was 0.95 for c-FFR, 0.86 for IFR/DFR and 0.85 for PD/Pa. Discordance between the main resting diastolic index (IFR or DFR) and FFR occurred in 23.8% of cases (36/152), with the vast majority FFR +/IFR or DFR - (83%). The main factors associated with positive FFR discordant cases were ostial or proximal lesions, and the angiographic feature of intrastent restenosis. **Conclusion:** The sensitivity of FFR with adenosine to disclose functionally ischemic lesions was superior to that of resting physiologic indexes. Contrast-FFR results were the closest to intracoronary adenosine-FFR. The use of resting indexes to physiologically evaluate epicardial coronary lesions should be complementary to hyperemic evaluation with adenosine or equivalent agents.

Keywords: Coronary Atherosclerosis. Myocardial Ischemia. Invasive Coronary Physiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Angiografia e microcirculação miocárdica	22
Figura 2- Figura 2 - Reserva de fluxo coronariano.....	23
Figura 3 - Representação gráfica das perdas de energia friccional longitudinal e convectivas	25
Figura 4 - Gráfico mostrando a relação gradiente de pressão/fluxo coronariano em uma estenose intermediária(curva superior), após intervenção com balão e stent e na artéria sem lesão (referência, curva inferior)	26
Figura 5 - Plateau autorregulatório normal da microcirculação coronariana em repouso, sob metabolismo aumentado/reduzido e o efeito da hiperemia	28
Figura 6 - Gráficos experimentais do trabalho index de FFR.....	29
Figura 7 - Guia 0,014” com capacidade simultânea de mensuração de pressão e fluxo	29
Figura 8 - Diagrama esquemático mostrando os principais índices de avaliação fisiológica.....	31
Figura 9- Curvas de Kaplan Meyer apresentada no estudo Flower-MI-P Denormandiee	45
Figura 10 - Curva Kaplan -Meyer, estudo FRAME.....	51
Figura 11 - Curvas Kaplan -Meyer apresentadas no estudo FIRE.....	53
Figura 12 - Identificação do período livre de oscilação pressórica e a relação pressão/flux.....	54
Figura 13 - Representação esquemática do período livre de oscilação pressórica, utilizado para mensurar o IFR	54
Figura 14 - Relação entre a resistência da microcirculação no repouso, no período livre de oscilação pressórica (IFR) e na hiperemia, estudo ADVISE.	56
Figura 15 - Gráfico de correlação FFR/CFR e os 4 quadrantes de possibilidades	66
Figura 16 - Modelo apresentado no estudo Justify -CFR para exemplificar o mesmo valor de FFR 0.75 em uma lesão importante e em uma lesão insignificante.	68
Figura 17 - Gráfico mostrando prognóstico desfavorável nos casos FFR+/CFR-, em estudo de Lee e colaboradores, 2018.....	70

Figura 18 - Efeito da constrição progressiva no fluxo coronariano da artéria circunflexa em repouso e na resposta hiperêmica após a injeção de contraste intracoronário em um único cão.	72
Figura 19 - Fluxo hiperêmico normal versus fluxo reduzido em uma estenose grave	73
Figura 20 - Exemplo de autorregulação e fluxo de reserva esgotados (avaliado pelo Pd/Pa) em uma lesão grave.....	74
Figura 21 - Reprodutibilidade dos 4 índices nas medidas repetidas- estudo Contraste	75
Figura 22 - Curva ROC dos 4 índices (Pd/Pa, IFR, c-FFR e FFR) no estudo Contraste	76
Figura 23 - Comparação gráfica do distinto intervalo de mensuração, no ciclo cardíaco, dos índices de repouso PD/PA e IFR.....	78
Figura 24 - Tabela de comparação entre IFR, Pd/Pa, FFR e CFR	80
Figura 25 - Diagrama comparativo entre os métodos de mensuração fisiológica em repouso Pd/Pa, IFR, DFR.....	82
Figura 26 – Fluxograma.....	85
Figura 27 - Desenho de uma guia de avaliação fisiológica no interior de uma artéria com lesão aterosclerótica.....	88
Figura 28 - Percentual das artérias estudadas na amostra.....	93
Figura 29 - Gráfico de dispersão de cada métrica frente ao FFR	99
Figura 30 - Comparativo dos Gráficos de Bland-Altman.....	100
Figura 31 - Curva ROC dos Índices Pd/Pa, IFRouDFR e c-FFR para $FFR \leq 0.80$ ($n = 152$).....	101
Figura 32 - Curva ROC do IFR isolado para $FFR \leq 0.80$	102
Figura 33 - Comparativo das curvas ROC e AUC do estudo atual (à esquerda), e do estudo CONTRAST	107
Figura 34 - Comparativo dos gráficos Bland-Altman do estudo atual (à esquerda) e do estudo RESOLVE.	107
Figura 35 - Avaliação Fisiológica de paciente com lesão ostial e prova funcional. ...	109
Figura 36 - Avaliação Fisiológica de paciente com angina estável e lesão focal proximal	110

Figura 37 - Avaliação fisiológica de lesão de bifurcação Descendente anterior/Diagonal.....	111
Figura 38 - Avaliação Fisiológica de um paciente jovem com lesão em óstio de ramo intermédio	112
Figura 39 - Avaliação fisiológica de um paciente com restenose focal	114
Figura 40 - Avaliação Fisiológica de um paciente com restenose difusa.....	114
Figura 41 - Avaliação Fisiológica de lesões seriadas em paciente jovem, diabética e com angina estável.....	116
Figura 42 - Avaliação fisiológica de lesões seriadas intermediárias da artéria descendente anterior em paciente de gênero masculino. Existe discordância entre o IFR (-) e o FFR (+).....	117
Figura 43 - Avaliação fisiológica de lesões seriadas da artéria coronária direita (A), paciente de gênero feminino, diabética, com angina estável e cintilografia positiva inferior (B); discordância DFR (-) /FFR (+) (C,D), e o FFR após o tratamento percutâneo (E).....	118
Figura 44 - Avaliação Fisiológica de paciente com fibrilação atrial, empregando DFR	120
Figura 45 - - Fluxograma de avaliação fisiológica invasiva baseado nos resultados da amostra.....	123
Figura 46 - Curvas Kaplan-Meyer IFR versus FFR em metanálise combinada dos resultados tardios (5 anos) dos estudos DEFINE-FLAIR e SWEDEHEART	126
 Quadro 1- Classificação de angina CCS	 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descritiva das variáveis demográficas/clínicas na amostra total de pacientes	95
Tabela 2 - Caracterização da amostra total de artérias	96
Tabela 3 - Descritiva dos Índices na amostra total das artérias.....	97
Tabela 4 - Coeficientes de correlação intraclasse (ICC) e de Spearman (r) para os marcadores em relação a FFR.	98
Tabela 5 - Medidas de acurácia dos marcadores para $FFR \leq 0,80$	103
<i>Tabela 6- Característica da artéria comprometida segundo discordância pelo IFR ou DFR</i>	<i>104</i>

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACD	Artéria Coronária Direita
ADA	Artéria Descendente Anterior
ADI	Artéria Diagonal
ACX	Artéria Circunflexa
AMG	Artéria Marginal Esquerda
ADP	Artéria Descendente Posterior
AE	Angina Estável
AI	Angina Instável
c-FFR	Reserva de Fluxo Coronário por contraste
CCS	<i>Canadian Cardiology Society Angina Grade</i>
CFR	Reserva de Fluxo Coronariano
DAC	Doença Aterosclerótica Coronariana
DALYS	<i>Disability -Adjusted Life Years</i>
(Anos de Vida com Incapacidade)	
DM	Diabetes Mellitus
DFR	<i>Diastolic Hyperemia-Free Ratio</i>
ECAM	Eventos Cardíacos Adversos Maiores
FFR	Reserva de Fluxo Fracionado
FA	Fibrilação Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IFR	<i>Instantaneous Wave-Free Ratio</i>
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAM cSST	Infarto com supra desnível segmento ST
IAM sSST	Infarto sem supra desnível segmento ST
SCA	Síndrome Coronariana Aguda.
WFP	<i>Wave- Free Period</i>
Pd/Pa	Relação pressão distal / pressão proximal
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
TCE	Tronco de Coronária Esquerda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	RESERVA DE FLUXO CORONARIANO (CFR)	21
2.2	A RELAÇÃO ENTRE GRADIENTE DE PRESSÃO E FLUXO	24
2.3	RESERVA DE FLUXO FRACIONADO (FFR)	26
2.3.1	Histórico	26
2.3.2	FFR como segurança para o tratamento clínico	31
2.3.3	FFR para definição de tratamento no paciente multivascular	33
2.3.4	FFR como um contínuo de risco e metanálises	38
2.3.5	FFR na lesão de tronco de coronária esquerda	40
2.3.6	Os mais recentes estudos randomizados com FFR (Future, Flower-Mi, Flavour-Ffr, Fame Iii, Frame-Ami, Fire)	42
2.4	IFR (INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO)	53
2.4.1	Histórico	55
2.4.2	IFR e estudos clínicos randomizados	59
2.4.3	IFR e lesão de tronco de coronária esquerda	62
2.4.4	A controvérsia IFR/FFR	65
2.5	CONTRASTE- FFR	72
2.5.1	Histórico	72
2.5.2	Principais estudos com Contraste-FFR	74
2.6	RELAÇÃO Pd/Pa NO CICLO INTEIRO EM REPOUSO	78
2.7	DIASTOLIC HYPEREMIA-FREE RATIO (DFR)	81
3	OBJETIVOS	83

3.1 PRIMÁRIO	83
3.2 SECUNDÁRIOS	83
4 MATERIAIS E MÉTODOS	84
4.1. TIPO DE ESTUDO	84
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	84
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	84
4.4 FLUXOGRAMA.....	85
4.5 DETALHAMENTO DO FLUXOGRAMA.....	86
4.6 ANGIOGRAFIA.....	87
4.7 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA INVASIVA.....	88
4.8 CRITÉRIOS TÉCNICOS DO USO DA GUIA PRESSÓRICA 0,014	88
4.9 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	90
5 RESULTADOS	92
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA EM ESTUDO	92
5.2 ANÁLISE DESCRITIVA.....	95
5.2.2 Caracterização angiográfica das artérias	96
5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS QUANTO A DISTRIBUIÇÃO....	97
5.4 ANÁLISE DA FIDEDIGNIDADE DOS MARCADORES EM RELAÇÃO AO FFR NA AMOSTRA DAS ARTÉRIAS	98
5.4.1 Análise segundo o Coeficiente de Correlação Intraclass (ICC) e SPEARMAN	98
5.4.2- Análise segundo a técnica de Bland-Altman	99
5.5 ACURÁCIA DOS MARCADORES EM RELAÇÃO AO $FFR \leq 0,80$	101
5.6 RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS/ ANGIOGRÁFICAS COM A DISCORDÂNCIA SEGUNDO IFR _{ou} DFR EM RELAÇÃO AO FFR.....	103

5.7 SEGURANÇA DO USO DE ADENOSINA INTRACORONARIANA PARA O FFR	105
6 DISCUSSÃO	106
7 LIMITAÇÕES	127
8 CONCLUSÃO	128
REFERÊNCIAS	129
ANEXOS.....	137

1 INTRODUÇÃO

Globalmente, estima-se que a doença arterial coronária foi responsável, só no ano de 2019, por aproximadamente 9,14 milhões de mortes. O número total de anos de vida ajustados a incapacidade (DALYs), devido a doença isquêmica, tem aumentado continuamente desde 1990. As taxas de DALY, morte e prevalência têm diminuído somente quando ajustadas para idade, indicando que na média, os aumentos globais se devem ao crescimento e envelhecimento populacional, embora, em algumas regiões do planeta, mesmo a mortalidade ajustada por idade esteja aumentando (1).

No Brasil, por exemplo, no ano de 2019 estimou-se uma alta taxa DALYs por doença isquêmica, porém com extrema variabilidade conforme a região, indo de 771,2 por 100.000 indivíduos no estado do Amazonas até 2416,2 por 100.000 indivíduos no estado do Rio de Janeiro (+ 103%) (1). A nível global, é muito maior o número DALYs nos homens que nas mulheres. Esses números aumentam gradativamente nos homens a partir dos 30 anos de idade, sendo que em homens entre 45-49 anos, essas taxas são semelhantes ao subgrupo de mulheres com idade entre 65-69 anos (1).

O declínio da mortalidade da doença coronária em parte refletiu uma mudança no tipo de apresentação do infarto agudo do miocárdio (IAM). Houve um importante declínio da incidência de infarto agudo do miocárdio com supra desnível do segmento ST (IAM cSST), de 133 para 50 casos/100.000 pessoas/ano (1).

Porém, apesar dos avanços na identificação de fatores de risco e da efetiva terapia para prevenção secundária, estima-se que este ano, só nos Estados Unidos da América, 720 mil cidadãos terão um novo evento coronário (hospitalização por IAM, ou morte cardíaca por doença coronária), e 335 mil sofram um IAM recorrente. Deste total, estima-se 170 mil sejam silenciosos (2).

De acordo com Benjamin e colaboradores, a média de idade para o primeiro IAM é de 65,6 anos para homens e 72 anos para as mulheres (2). Após um primeiro IAM, a mortalidade em um período de 5 anos aumenta com a faixa etária, mas também com a raça, com números extremamente impactantes. Entre 65 e 74 anos de idade, 25-33% dos homens e 30-44% das mulheres morrerão nesse período. Aproximadamente 77% das mortes cardíacas por doença isquêmica ocorrem fora do hospital, e a média de anos de vida perdidos após morte por IAM é de 16,2 anos (2).

Um infarto recorrente ou morte por doença coronariana, após o primeiro IAM, ocorrerá no seguimento de 5 anos em 17% dos homens e 21% das mulheres, na faixa etária maior que 45 anos (2). Insuficiência cardíaca após o IAM ocorrerá em um seguimento de 5 anos com uma proporção também crescente com a faixa etária, chegando a 12-20 % para os homens e 16-32% para as mulheres (2).

A transição entre a doença aterosclerótica coronariana estável para um evento agudo com risco de vida permanece um foco de intensa investigação científica. A gravidade e extensão da isquemia miocárdica são utilizados na definição do prognóstico em pacientes com doença aterosclerótica coronariana, embora, como veremos a seguir, este conceito esteja em constante debate.

Entrando no âmbito dos teste funcionais não invasivos para avaliação de isquemia, Vikram e colaboradores, desenvolveram um estudo observacional com 409 pacientes com aterosclerose obstrutiva multivascular (definido pela coronariografia), referenciados ao ecocardiograma de stress, e verificaram que o ecocardiograma de stress foi capaz de estratificar pacientes com ausência de isquemia (n= 83) de pacientes com isquemia detectável (n= 326), sendo aplicada a análise multivariada de COX, obtendo-se, respectivamente, um risco de IAM ou morte cardíaca, de 1,9% ao ano versus 5.4% ao ano, (95% CI: 1,9-15,9, p=0,0002). Entretanto mesmo na ausência de isquemia detectável, observou-se um risco intermediário (1,9 % ao ano para eventos de IAM ou morte cardíaca) em um seguimento de 3,1 +- 1,3 anos (3).

Recentemente foram publicados os resultados de longo prazo do estudo MASS II (Second Medical, Angioplasty, or Surgery Study) (4), estudo brasileiro, unicêntrico e randomizado, que avaliou o seguimento de longo prazo de 611 pacientes, onde a presença de isquemia stress induzido (avaliada por ECG de stress) não foi capaz de prever eventos cardíacos adversos maiores em um seguimento clínico médio de 10 anos. Embora este estudo originalmente tenha sido realizado entre 1995 e 2000, não tenha contado com uma quantificação de isquemia e nem com um centro independente de avaliação da isquemia, seus resultados podem ser considerados como uma evidência das limitações da detecção de isquemia miocárdica induzida por stress como método determinador de prognóstico.

O elo entre isquemia em testes não invasivos e prognóstico de longo prazo, em pacientes com doença coronariana estável, foi novamente o foco do muito aguardado estudo multicêntrico *ISCHEMIA* (5), que objetivou definir a melhor conduta terapêutica para pacientes com doença estável e presença de isquemia significativa nos testes

não invasivos, randomizando 5179 pacientes (ante um planejamento de 8000 participantes), em um grupo para tratamento clínico isolado, e outro grupo equivalente com revascularização (percutânea ou cirúrgica), associada ao mesmo tratamento clínico.

O desfecho primário foi um composto de morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM), ou hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca ou morte súbita abortada. Este estudo, publicado em 2020, não mostrou diferenças significativas quanto ao desfecho primário em um seguimento médio de 3,2 anos. Houve uma pequena diferença em favor do tratamento clínico no início (1,8%, devido a incidência de IAM per procedimento), que reverteu para uma pequena vantagem do tratamento invasivo posteriormente (2,2%, por maior incidência de IAM espontâneo no grupo tratamento clínico tardiamente). Cerca de 23% dos pacientes do grupo de tratamento clínico isolado foram revascularizados durante o seguimento (5).

Estes estudos, como também uma sub análise do estudo *COURAGE* (6,7) questionam a capacidade da isquemia detectada em testes não invasivos em determinar o prognóstico dos pacientes, especialmente neste subgrupo controlado.

Porém o estudo *ISCHEMIA* tem particularidades, excluindo pacientes com angina refratária e/ou síndrome coronariana aguda recente (até 2 meses), pacientes com fração de ejeção menor que 35%, além da realização uma tomografia coronariana antes da randomização, visando detectar pacientes sem doença aterosclerótica coronariana obstrutiva (aproximadamente 14 % dos pacientes, apesar dos testes não invasivos com isquemia), mas também pacientes com doença de tronco de coronária esquerda. Estas exclusões amplas, aliadas ao fato de que 90% dos pacientes tinham angina em grau I ou II da *Canadian Classification Society Angina Grade* (CCS) (quadro 1), dificultam a extrapolação de resultados para o mundo real, mas é inegável que tais resultados, apontaram mais uma vez para uma dicotomia entre isquemia detectável em testes não invasivos, especialmente em grau leve a moderado, e prognóstico.

Contudo, a relação entre os testes funcionais e de imagem não invasivos, com o método invasivo reserva de fluxo fracionado (FFR), especialmente no paciente multivascular, tem sido frequentemente demonstrada como não linear. Um recente estudo prospectivo, publicado por Johnson e colaboradores, utilizou exames de imagem/perfusão relacionando os seguintes testes não invasivos: **(a)** cintilografia com tecnécio-tetrofosmina, **(b)** tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) e **(c)**

ressonância nuclear magnética (RNM) de imagem/ perfusão (utilizando as fases de repouso /stress com adenosina em todos estes métodos não invasivos), e comparando com a avaliação fisiológica invasiva utilizando FFR, selecionando ao final 189 pacientes, após uma análise de 3489 pacientes, todos com IAM e /ou angioplastia prévia (8). Cerca de 67% dos pacientes mostraram ao menos uma artéria com $FFR \leq 0,80$, e assim considerado como doença isquêmica significativa. A sensibilidade dos respectivos testes não invasivos, quando comparada ao FFR, foi de 67% para cintilografia, 81 % para PET-scan e 66% para RNM. Já a especificidade não diferiu significativamente entre os métodos não invasivos. A acurácia diagnóstica foi de 75% para PET (68-81%), 65% para cintilografia (58-72%) e 64% para RNM (57-72%). Mesmo utilizando um FFR de corte de 0,75, a acurácia atingiu apenas 69% para cintilografia, 79% para PET e 71% para RNM (8).

De outro modo, devemos lembrar que estes exames não invasivos avaliam perfusão e podem alterar-se também em casos de doença da microcirculação, portanto não tendo especificidade para doença aterosclerótica macrovascular (8).

Na prática, porém, somente uma minoria dos pacientes que vão à coronariografia, foram antes submetidos a um teste de stress confiável e significativo. Esta desconexão relaciona-se ao grande número de condições que tornam estes testes difíceis de serem realizados ou interpretados. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), este fato é extremamente comum, ou seja, pacientes eletivos em avaliação de dor torácica, são encaminhados para coronariografia sem qualquer estratificação não invasiva.

O Instituto Nacional de Cardiologia, sendo um hospital quaternário, especializado em alta complexidade cardiovascular, recebe um grande influxo de pacientes para diagnóstico e/ou tratamento da doença coronariana aterosclerótica no setor de Hemodinâmica, provenientes de todas as regiões da cidade do Rio de Janeiro, cidades adjacentes, e eventualmente mesmo de outros estados da Federação.

Considerando a elevada morbi-mortalidade da doença coronariana, e o fato da estratificação não invasiva estar ausente em percentual significativo dos pacientes encaminhados para coronariografia, especialmente no SUS, torna-se de extrema importância o emprego da fisiologia invasiva no laboratório de Hemodinâmica como forma de estratificação, e isto vale também para pacientes após síndrome coronariana aguda, pois com frequência apresentam doença multivascular, ou seja, outras lesões

não envolvidas no evento agudo, e sofrem pela falta de acompanhamento cardiológico definido.

A custo-efetividade dessa abordagem vem sendo reiterada globalmente, ao longo dos anos, por estudos de longo prazo do índice FFR, e enfatizadas em recentes diretrizes. Entretanto, o alto custo da infusão intravenosa de adenosina, tradicionalmente utilizada na mensuração do FFR, associada a logística necessária de um acesso venoso confiável e preferencialmente central para seu uso, além de uma elevada proporção de pacientes que experimentam sintomas (principalmente dor torácica ou dispneia), e mesmo a indisponibilidade da droga em algumas regiões do mundo, levaram a adoção de avaliação fisiológica invasiva com FFR ser muito inferior ao esperado (9).

O índice *Instantaneous Wave-free Ratio* (IFR) foi desenvolvido na última década como uma alternativa ao FFR, sendo um índice de avaliação invasiva mensurado em repouso, portanto, livre da necessidade de drogas, e utiliza o mesmo guia 0,014" com sensor de pressão intracoronariano de avaliação fisiológica utilizado para o FFR. Os resultados de dois estudos multicêntricos randomizados, de não-inferioridade, comparando IFR ao FFR, mostraram equivalência de prognóstico em 1 ano, com uma menor necessidade de revascularização, menor custo, menos efeitos colaterais e maior rapidez de execução do grupo IFR (60,61). Porém, a população destes dois estudos foi considerada de baixo risco.

O potencial crescimento do uso da avaliação funcional invasiva, com o uso do IFR e índices de repouso derivados, gerou uma grande expectativa na cardiologia intervencionista. Porém, a ocorrência de discordância com o FFR em uma parcela significativa dos pacientes, passou a ser um tópico de constante controvérsia na cardiologia internacional.

Esclarecer a real sensibilidade destes novos índices de avaliação invasiva em repouso, recentemente popularizados, em comparação ao índice hiperêmico (e referência) FFR, na detecção de isquemia, especialmente em uma população mais representativa do mundo real, passa a ser extremamente importante. É este o racional para o desenvolvimento de nosso estudo.

Quadro 1- Classificação de angina CCS

Classe I	Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos
Classe II	Discreta limitação por atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou no vento, ou sob stress emocional, ou apenas após poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escadas em condições normais
Classe III	Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escadas
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto. Os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso

Fonte: Adaptado de Arquivos Brasileiros de Cardiologia, agosto 2014, Diretriz de Angina Estável

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 RESERVA DE FLUXO CORONARIANO (CFR)

Em condições fisiológicas, sendo o metabolismo miocárdico exclusivamente aeróbico, um aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio implicará em um aumento de fluxo coronariano, o que se dará por vasodilatação dos vasos de resistência na microcirculação. Os vasos epicárdicos, em condição normal (sem aterosclerose), oferecem praticamente nenhuma resistência, e podem receber um fluxo coronariano aumentado de 3-5 vezes com o aumento da demanda por exercício, em um adulto. As arteríolas acima de 400 micrômetros também oferecem pouca resistência ao fluxo.

A principal resistência, e onde exerce-se o controle autorregulatório, está nas arteríolas entre 100 e 400 micrômetros. Esses vasos de resistência são responsáveis pela autorregulação coronariana, que mantém o fluxo (e assim o aporte de oxigênio) relativamente constante para uma ampla faixa de variação de pressão arterial.

Estima-se que a angiografia coronária visualize apenas 15% do leito vascular coronariano. A maior resistência ao fluxo coronário, encontra-se nesta ampla rede de vasos arteriais com diâmetro médio inferior a 200 micrômetros e, portanto, invisíveis à coronariografia (Figura 1). A última resistência encontra-se a nível dos capilares.

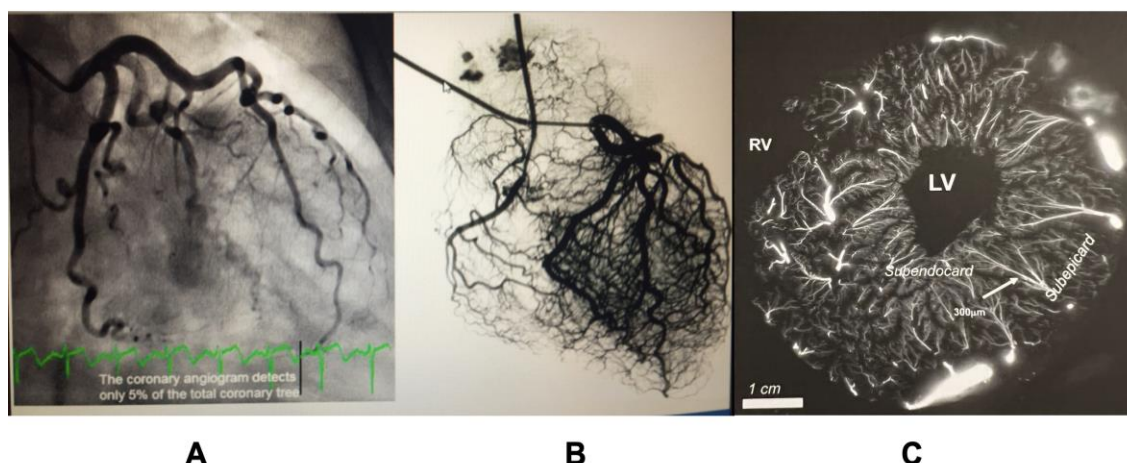


Figura 1- Angiografia e microcirculação miocárdica

(A) angiografia coronariana in vivo, (B) microcirculação visível por preparo sob imersão (invisível à angiografia coronariana), (C) imagem fluorescente de um crio micrótomo humano de cerca de 1 mm de espessura (vasos de resistência inferiores a 400 micrômetros).

Fonte: Adaptado de Fulton WFM, *British Journal Radiology*, 36 (429),685-88,1963 (A e B), e Spaan J AE, *Coronary Stenosis Imaging, Structure and Physiology*, 2010, Chapter 2, PCR publishing (C) (10)

Um dos principais mediadores da resposta hiperêmica é a adenosina, que é produzida com a quebra das moléculas de ATP. A adenosina é um potente vasodilatador da microcirculação, pois causa um aumento da concentração de AMP cíclico nas células musculares lisas, resultando em seu relaxamento, e propiciando o aumento do fluxo coronariano. A degradação ocorre quando a utilização da adenosina trifosfato (ATP) excede a capacidade da célula miocárdica de ressintetizar compostos de fosfato de alta energia, processo dependente da fosforilação oxidativa mitocondrial. Sendo a meia vida da adenosina muito curta, na recuperação (após o exercício), o efeito hiperêmico rapidamente desaparece (11,12).

Reserva de fluxo coronariano (CFR), é a capacidade de aumento substancial do fluxo coronariano em resposta ao aumento da demanda metabólica miocárdica (oxigênio), devido ao exercício, por hiperemia neuro-humoral ou farmacológica, ou ainda para compensar uma reduzida capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, podendo atingir de 3 a 5 vezes o valor em repouso. Como mencionado, na ausência de aterosclerose, os vasos epicárdicos oferecem praticamente nenhuma resistência ao fluxo. Quando estes mecanismos compensatórios se esgotam, dá-se o processo de isquemia miocárdica, ocorrendo alterações metabólicas, de contratilidade e eletrocardiográficas quando o fluxo coronariano cai abaixo de 40 ml/min (13).

O conceito de reserva de fluxo coronariano foi comprovado experimentalmente por Lance K Gould e associados em 1974, em um estudo experimental com cães, avaliando o fluxo coronariano em repouso e após hiperemia, induzida por oclusão ou administração intracoronariana de contraste iodado na artéria circunflexa, com grau variável de obstrução artificialmente induzida (Figura 2).

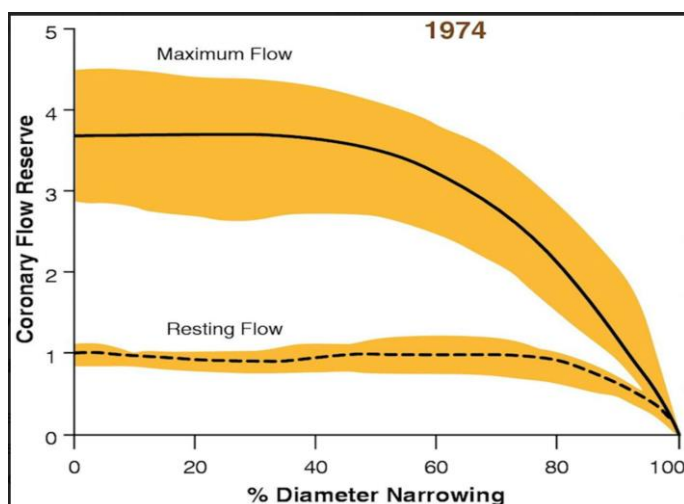


Figura 2 - Reserva de fluxo coronariano

Fonte: Adaptado dos experimentos de L K Gould e colaboradores, em corações caninos cuja artéria circunflexa foi artificialmente submetida a graus variáveis de obstrução. Am J Cardiol, Jan 1974, V:33 (14)

Observar que, em repouso, só após 85% de obstrução verifica-se restrição ao fluxo, algo que com a hiperemia induzida por meio de contraste, ocorre com uma obstrução de 45%.

O contraste era capaz de induzir um aumento de fluxo equivalente a 10 segundos de oclusão da artéria circunflexa, ou seja, em média 4 vezes o valor basal, com pico em 6 segundos e persistindo por até 3 minutos.

Gould observou desde o início, a limitação do fluxo coronariano em repouso em alterar-se, até o grau de estenose coronariana ultrapassar 80% e, portanto, muito tardiamente, ao contrário do que ocorre na presença de hiperemia com contraste. A hiperemia com contraste era, porém, completamente abolida quando a estenose atingia entre 88-93%. Tais alterações foram concomitantemente documentadas, nessa mesma pesquisa, com as imagens cintilográficas da absorção de Tecnécio 99, diferenciada entre repouso/hiperemia no endocárdio post mortem, nas regiões de

suprimento pela artéria Circunflexa, em comparação com aquelas da artéria Descendente anterior (sem indução de estenose) na mesma condição (14).

Utilizando como base a equação de pressão e fluxo através de um tubo estenosado descrita por Young (15), posteriormente Gould realizou novos experimentos do conceito da reserva de fluxo coronariano, induzindo hiperemia pela administração intra coronariana de papaverina, adenosina ou contraste (16,17).

Assim, Gould interpretou o sistema vascular coronariano como normalmente sendo de baixo fluxo e alta resistência, esta última determinada pelo sistema autorregulatório da microcirculação. O efeito da progressiva estenose epicárdica não aparece no fluxo de repouso, especialmente quando branda. Vasodilatadores de microcirculação ou exercício (stress), transformam este sistema de baixo fluxo /alta resistência em um sistema de alto fluxo e baixa resistência, e permite revelar mais precocemente o efeito da estenose em si (17).

Uma reserva de fluxo coronário normal significa que as resistências tanto dos vasos epicárdicos como da microcirculação estão baixas e normais.

Mas, por isso mesmo, da mesma forma que os testes não invasivos de imagem em repouso/stress avaliando perfusão, a avaliação invasiva da Reserva de Fluxo Coronariano (CFR), no laboratório de Hemodinâmica, não tem especificidade para doença epicárdica, demonstrando-se alterada também em caso da doença da microcirculação (18,19,25). E a CFR ainda é sensível a alterações hemodinâmicas, condições de volemia ou contratilidade. Por exemplo, na presença de taquicardia o fluxo basal aumentará e o hiperêmico será reduzido (18). Além disso, CFR não tem um valor basal de referência, pois o fluxo sanguíneo em repouso deve ser mensurado, o que depende de uma série de fatores fisiológicos no momento da mensuração.

2.2 A RELAÇÃO ENTRE GRADIENTE DE PRESSÃO E FLUXO

A resistência (variação de pressão) criada em uma estenose coronariana epicárdica, origina-se por dois componentes: as perdas por fricção longitudinal e as perdas convectivas na expansão súbita na saída da estenose, causando separação de fluxo. As perdas por fricção são relacionadas linearmente ao fluxo (lei de Poiseuille), enquanto as perdas de separação na saída da estenose aumentam com o fluxo

elevado ao quadrado (aceleração convectiva do segmento estenosado - lei de Bernoilli).

A perda de pressão total (ΔP) é o resultado da soma dos dois: $\Delta P = (f_1 \times Q) + (f_2 \times Q^2)$. Os coeficientes de perda f são uma função da geometria da estenose e das características reológicas do sangue (viscosidade e densidade) (19), (Figura 3)

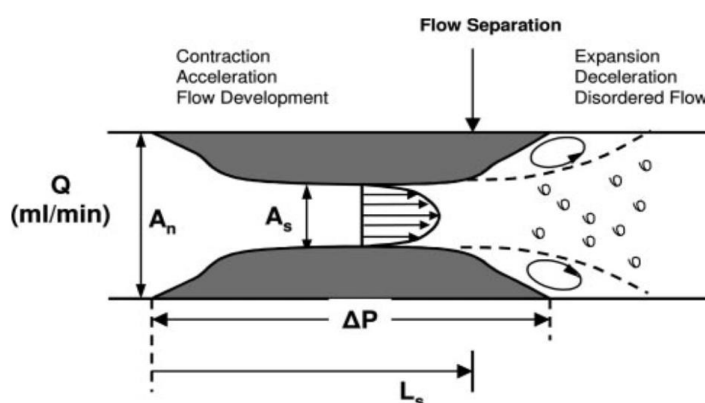


Figura 3 - Representação gráfica das perdas de energia friccional longitudinal e convectivas

Fonte: Kern e colaboradores- *Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Catheterization Laboratory, Circulation* 2006,114:1321-41 (19).

Devido a estes dois componentes, a relação entre gradiente de pressão e fluxo, ao interpretar uma estenose durante a hiperemia, será uma relação quadrática e com uma curva característica (20) (Figura 4).

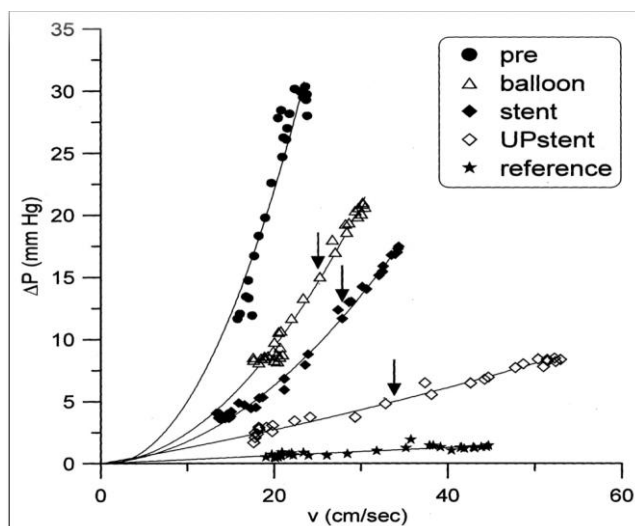


Figura 4 - Gráfico mostrando a relação gradiente de pressão/fluxo coronariano em uma estenose intermediária(curva superior), após intervenção com balão e stent e na artéria sem lesão (referência, curva inferior)

Fonte: Adaptado de Maria Siebes e colaboradores, *Single Wire Pressure and Flow Velocity Measurement to Quantify Coronary Stenosis and Effects of Percutaneous Interventions*. *Circulation* 2004; V 109:756-762 (20)

O gradiente de pressão quadruplica ao dobrar o fluxo em uma estenose coronariana intermediária em um paciente de meia idade (gráfico em **negrito pre**). A artéria de referência sem estenose (curva inferior), tem o comportamento normal com o aumento do fluxo.

À medida que a estenose aterosclerótica epicárdica progride, aumenta a resistência da artéria e, após um nível crítico de estenose (85-90%), esgota-se não só a reserva de fluxo coronariano como também a autorregulação, reduzindo o fluxo coronariano em repouso, e gerando isquemia.

2.3 RESERVA DE FLUXO FRACIONADO (FFR)

2.3.1 Histórico

A reserva de fluxo fracionado (*Fractional Flow Reserve*, ou **FFR**) é uma medida objetiva da relação entre duas pressões médias (**Pd**, pressão distal na artéria estudada e **Pa**, pressão na aorta ao nível da origem coronariana), obtidas durante máxima hiperemia. Com a hiperemia, a relação pressão/ fluxo, que em repouso exibe um plateau numa ampla faixa de variação de pressão (autorregulação coronariana, figura 6), passa a ser linear. Assim, a relação entre as duas pressões na realidade significa uma relação entre dois fluxos, o fluxo na presença de estenose e o fluxo que

seria esperado na artéria normal. FFR, portanto, expressa a relação entre o fluxo miocárdico máximo na presença de uma estenose e o hipotético fluxo máximo, que normalmente se esperaria no mesmo leito arterial na ausência da estenose.

$$FFR = Q_s / Q_n$$

Qs: Fluxo máximo na artéria com estenose

Qn: Fluxo máximo na artéria normal

Derivado da lei Ohm para eletricidade (Voltagem (volts) = Corrente (amperes) x Resistência (ohms)), o fluxo pode ser expresso como a relação entre um gradiente de pressão (nesse caso, o gradiente aórtico-venoso) e a resistência do sistema, a circulação coronariana. Representando em uma fórmula, seria:

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)}{R_s} \div \frac{(P_a - P_v)}{R_n}$$

As medidas são obtidas sob máximo relaxamento tanto macro vascular como da microcirculação, portanto, as resistências são mínimas ou iguais. Portanto, Rs e Rn se igualam e cancelam uma a outra.

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)}{(P_a - P_v)}$$

A pressão venosa em geral é negligível frente a pressão aórtica ou coronariana, e assim

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Pa: pressão aórtica

Pd: pressão intra coronariana distal à lesão

Pv: pressão venosa

Qn: Fluxo máximo na artéria normal

Qs: Fluxo máximo na artéria com estenose

Rn: Resistência da microcirculação na artéria normal

Rs: Resistência da microcirculação na artéria com estenose

Somente com a total supressão dos mecanismos de autorregulação coronariana, atuantes em repouso, podemos considerar que a relação entre P_d/P_a será igual a relação entre os fluxos. Na presença de hiperemia, acima de uma pressão de perfusão de 40 mmHg, uma relação linear entre pressão de perfusão e fluxo tem sido demonstrada (Figura 5).

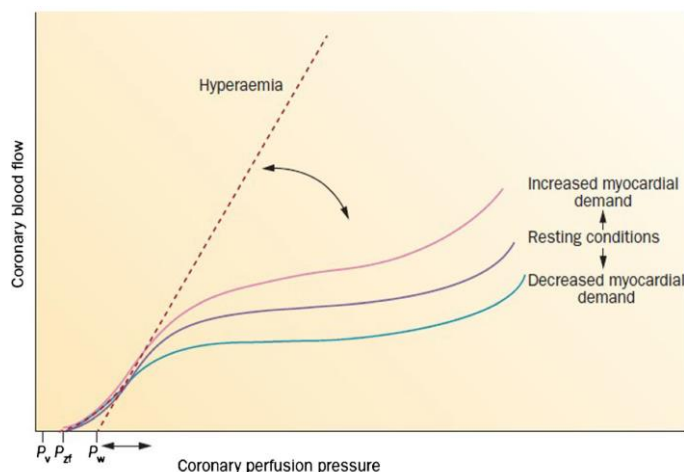


Figura 5 - Plateau autorregulatório normal da microcirculação coronariana em repouso, sob metabolismo aumentado/reduzido e o efeito da hiperemia .

Fonte: adaptado de Van de Hoef et al- Nature Reviews Cardiology 2013; 10 (8), 439-52

O índice Reserva de Fluxo Fracionado (FFR) expressa o fluxo sanguíneo máximo obtido como uma fração (percentagem) do seu valor normal (ou seja, no caso da obstrução coronária estar ausente).

No século 21, o FFR consolidou seu papel como um importante instrumento diagnóstico, na avaliação funcional da severidade da lesão obstrutiva coronariana. Um crescente acúmulo de evidências nos últimos 27 anos suporta a segurança das decisões clínicas e subgrupos anatômicos.

O primeiro trabalho e conceito de FFR foi introduzido por Nico Pills e associados, em uma pesquisa experimental com animais e utilizando uma guia de mensuração de pressão distal bem mais fina (0.015") do que previamente se fazia, comparando diretamente com fluxo coronariano obtido por doppler (CFR), e introduzindo importantes conceitos as formulações previamente experimentadas por Gould, como o fluxo coronariano por circulação colateral (pressão encunhada), e as definições de FFR miocárdico versus FFR coronariano (figura 6). Na época, também os estudos costumavam utilizar a relação de pressão distal e aórtica em repouso

(Pd/Pa), e neste trabalho foi discutido como a hiperemia introduz uma condição mais estável, e proporcional ao fluxo medido por doppler com um r de 0.98 (21).

Posteriormente, a tecnologia foi evoluindo até ser possível a avaliação simultânea de pressão e fluxo por uma única guia (Figura 7).

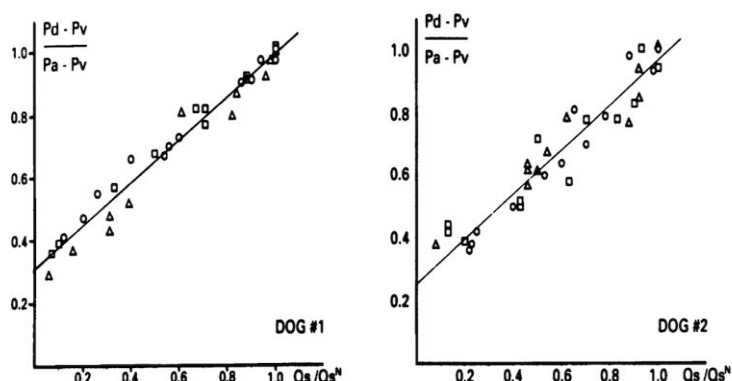


Figura 6 - Gráficos experimentais do trabalho index de FFR

Gráficos da relação entre $(Pd - Pv) / (Pa - Pv)$ ou Reserva de fluxo coronário derivado da pressão, e a Reserva de fluxo coronário medida diretamente por transdutor doppler (Q_s estenose/ Q_s normal), em dois dos 5 espécimes animais, sob diferentes níveis de pressão arterial e estenoses artificiais Pa: pressão média aórtica; Pd: pressão média distal; Pv: pressão venosa central;

Fonte: trabalho original de Pills e colaboradores, *Circulation* 1993 V 86 n 4. (22)

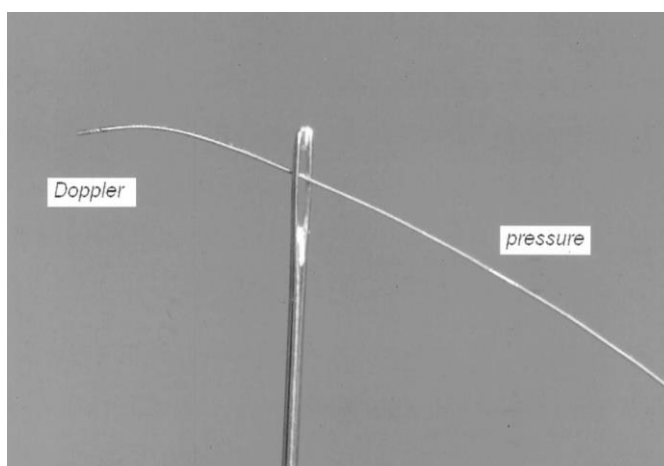


Figura 7 - Guia 0,014" com capacidade simultânea de mensuração de pressão e fluxo

Fonte: Maria Siebes e colaboradores. *Circulation* 2004; 109:756-762 (20)

O índice normal de FFR foi validado em indivíduos com ausência de lesões obstrutivas coronarianas (33 artérias estudadas), em que o FFR foi igual a 0.98 com variação de ± 2 (22).

Posteriormente, o FFR foi comparado com o teste ergométrico em 60 indivíduos com doença coronariana obstrutiva uni arterial e queixas de angina (23). De forma interessante, neste trabalho seminal, a hiperemia foi induzida com papaverina ou adenosina intra coronariana, esta última numa dose 10 vezes menor que a atualmente utilizada. Foi observada uma alta correlação com o teste ergométrico positivo e um FFR de 0.66. A variação de pressão (Pd/Pa) em repouso, também foi avaliada, tendo uma correlação mais fraca. Mais adiante, o índice anormal foi mais bem validado contra uma combinação de testes não invasivos (teste ergométrico, eco stress com dobutamina, e cintilografia), utilizando a metodologia sequencial Bayesiana, e a conversão do teste positivo para negativo após o tratamento da lesão aterosclerótica, definindo um limiar de FFR para isquemia: 0.75 (24).

O FFR foi diretamente comparado a reserva de fluxo coronariano (CFR) em um trabalho de Bernard de Bruyne e associados, utilizando uma guia intracoronariana pressórica e doppler em condições basais, com teste e re teste, e depois sob a influência de taquicardia induzida por marcapasso endovenoso (80 batimentos em média para 110 batimentos), queda da pressão arterial (em média 20 mmHg) com infusão intravenosa de nitroprussiato de sódio, e aumento da contratilidade por infusão intravenosa de dobutamina (25). A amostra consistiu em 13 pacientes com indicação de angioplastia, sem doenças associadas que pudessem afetar a microcirculação e com função sistólica do ventrículo esquerdo normal. Observou-se uma significativa variabilidade da reserva de fluxo coronário mensurada por Doppler (em média 17%), ao passo que o FFR mensurado se manteve estável independente da manobra de alteração hemodinâmica (em média 4%).

A figura 8 é uma representação esquemática das diversas métricas de avaliação fisiológica e o respectivo campo de avaliação.

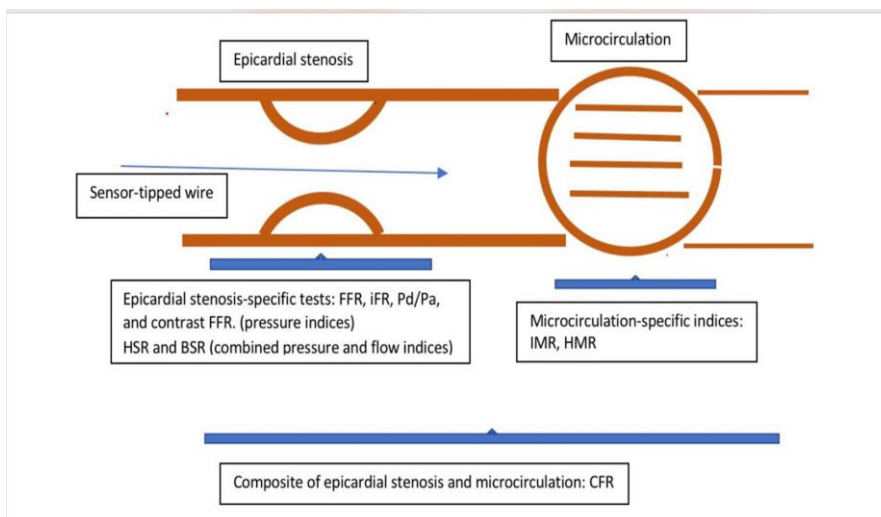


Figura 8 - Diagrama esquemático mostrando os principais índices de avaliação fisiológica (FFR, IFR, Pd/Pa e contraste-FFR), os índices específicos de microcirculação (Índice de Resistência Miocárdica-IMR e Resistência Miocárdica Hiperêmica -HMR, e na parte inferior o índice composto Reserva de Fluxo Coronário (CFR), que engloba os dois componentes

Fonte: adaptado do trabalho de revisão de Firas R, AL-Obaidi, W F Fearon e Andy S C Yong, *IJC Heart and Vasculature*, 2018, 39-45 (26)

2.3.2 FFR como segurança para o tratamento clínico

O primeiro estudo randomizado, internacional e multicêntrico utilizando FFR que mostrou um impacto clínico significativo foi o estudo *Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis*, DEFER (27).

O estudo multicêntrico DEFER envolveu 325 pacientes com planejamento de angioplastia e ausência de teste funcional em que, baseado em um resultado do FFR maior que 0.75, foram randomizados em um grupo *Defer* (acompanhado clinicamente 91 pacientes) ou um grupo *Perform* (angioplastia, 90 pacientes), e um terceiro grupo de pacientes com FFR menor que 0.75, submetidos a angioplastia como planejado (grupo referência, 144 pacientes), acompanhados periodicamente por um seguimento inicial de 2 anos.

A randomização para *Defer* ou *Perform* foi efetuada antes da angioplastia. Se o FFR fosse maior que 0.75, a randomização previamente determinada era aplicada, grupo *Defer* (acompanhado clinicamente) e grupo *Perform* (realizando a angioplastia). A maioria dos stents utilizados neste estudo foi não farmacológico.

Se o FFR era menor que 0.75, a randomização era ignorada e a angioplastia realizada. O FFR médio do grupo *Perform* ou *Defer* foi semelhante (0.86 ± 0.06 ; 0.87 ± 0.07), ao passo que no grupo referência foi bem mais baixo (0.57 ± 0.16).

A sobrevida livre de eventos em seguimento de 2 anos foi similar entre os grupos *Defer* (89%) e *Perform* (83,3%) mas consideravelmente mais baixa no grupo controle (78%). Entretanto, essa taxa de eventos de 11% tem que ser colocada em perspectiva, já que é 3 a 4 vezes maior que o esperado na ausência de doença aterosclerótica obstrutiva.

Após 5 anos de seguimento, não houve diferença significativa em termos de prognóstico entre os grupos *Defer* ou *Perform*, porém foi muito significativo o pior prognóstico em termos de morte ou IAM dos pacientes cujas lesões tinham $FFR < 0,75$ (grupo referência) em comparação aos grupos randomizados, apesar do tratamento com stents ($p = 0,002$ comparando com o grupo *Defer*) (28).

Mais recentemente foi publicado o seguimento de 15 anos do estudo DEFER, com uma taxa de infarto de apenas 2,2% no grupo *Defer*, comparando com uma taxa de infarto de 10,2 % no grupo *Perform* ($p = 0,03$) (29). A maioria dos infartos neste último grupo ocorreu após 5 anos e envolveu a área de stent.

Assim, além de indicar a segurança do FFR acima de 0.75 em manter os pacientes em tratamento clínico, este estudo sugeriu também que a angioplastia de lesões não funcionalmente importantes pode aumentar a chance de IAM tardio, sendo uma possibilidade a ocorrência de neo aterosclerose. Há que se ressaltar que este estudo não previa um seguimento de 15 anos e, portanto, os resultados muito tardios são apenas geradores de hipóteses.

Em 2020 e 2022 foram publicados os resultados do registro prospectivo multi cêntrico japonês J-CONFIRM, que analisou a evolução de 2 e 5 anos de 1263 pacientes (1447 lesões), sendo 96% dos pacientes com angina estável, e 87% em classe funcional de angina (classificação canadense de angina) 0 (assintomáticos) ou I (30). O objetivo principal do registro foi analisar a evolução de pacientes em que a revascularização foi deferida pelo resultado do FFR.

As lesões ateroscleróticas deferidas foram analisadas prospectivamente conforme o FFR inicial ≤ 0.75 , entre (0.76 - 0.80), (0.81 - 0.90), (0.91 - 1,00), com 28 centros participantes. O FFR médio foi 0.86 ± 0.06 . Todos os eventos clínicos foram

avaliados por um comitê independente e sem conhecimento dos achados individuais de angiografia e FFR de cada paciente.

O desfecho primário foi a incidência acumulada de morte cardíaca, IAM relacionado ao vaso alvo, ou revascularização do vaso alvo. Ao final de 2 anos, só 5,2% dos pacientes tiveram revascularização do vaso alvo, principalmente devido a sintomas, e apenas 0,4% tiveram morte cardíaca e 0,4% IAM. Neste estudo, quanto mais baixo o FFR da lesão deferida, maior a chance de revascularização da lesão ou vaso alvo em 2 anos, concordando com o conceito de FFR como um contínuo de risco (vide abaixo). Além disso, nas lesões proximais esta associação se mostrou mais marcante.

Outros fatores, além do valor do FFR, que demonstraram uma associação de risco significativo foram lesão de Tronco de coronária esquerda, lesão com grau de calcificação moderado ou importante, paciente em hemodiálise e lesão em coronária direita. As principais limitações do estudo foram a falta de um algoritmo de triagem, a ausência de um comitê independente para os traçados de FFR e a falta de controle do tratamento clínico empregado no seguimento dos pacientes.

O seguimento de 5 anos mostrou uma incidência de desfecho principal de 11,6%, sobretudo por revascularização do vaso alvo por indicação clínica, ao passo que morte cardíaca teve incidência de apenas 1,9 %, e IAM do vaso alvo 0,95% (31). Os principais fatores que implicaram um aumento de risco de revascularização do vaso alvo em 5 anos foram o valor do FFR, lesão de tronco de coronária esquerda, hemodiálise, angioplastia prévia e sexo masculino.

De modo interessante o risco relativo foi bem alto com $FFR < 0.75$, ao passo que para $FFR 0.75$ e 0.80 foi semelhante a $FFR 0.81 - 0.85$ no seguimento de 5 anos, mas ambos piores que o grupo com FFR entre 0.86 e 1.00 .

Deste modo, em que pesem algumas limitações, o registro J-Confirm foi importante para mostrar a boa evolução clínica dos pacientes com lesões deferidas por FFR a longo prazo.

2.3.3 FFR para definição de tratamento no paciente multivascular

Um grande estudo multicêntrico, internacional, randomizado, realizado entre 2006 e 2007 e publicado em 2009 veio sedimentar de forma mais definitiva a importância do FFR na avaliação funcional da doença coronariana, *Fractional Flow Reserve Versus Angiography to Guide Percutaneous Coronary Intervention*, FAME (32).

A esta altura já se sabia, por estudos prévios, da acurácia do FFR superior a 90% em detectar isquemia, e de sua melhor resolução espacial, quando comparado com os testes não invasivos, em localizar a artéria responsável pela isquemia.

Visando comparar a indicação de angioplastia em pacientes multi-vasculares, guiada por angiografia isolada ou por avaliação funcional com FFR, 1005 pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo angiografia, em que todas as lesões consideradas com percentual de estenose maior ou igual a 50% foram submetidas a angioplastia, e grupo FFR, em que somente as lesões com $\text{FFR} \leq 0.80$ foram submetidas a angioplastia- avaliados ao longo de 1 ano quanto a desfechos principais (morte, IAM ou qualquer revascularização) e secundários (qualidade de vida, número de medicações, status da angina de acordo com a classificação canadense de angina, custo-efetividade, entre outros).

A média de idade dos pacientes foi de 64 anos e cerca de 75% eram homens. Este estudo incluiu um processo de randomização computadorizado, por blocos de 25 pacientes, e com selamento. Além disso, havia um comitê independente de avaliação dos desfechos principais e secundários, cego em relação ao grupo dos pacientes. Também todo o gerenciamento dos dados e as análises estatísticas foram executadas por um centro coordenador independente. Por fim, stents farmacológicos foram utilizados em 96,9% dos casos.

Comparando com a angiografia, 37% das lesões interrogadas com FFR foram negativas, e não necessitaram tratamento outro que não o tratamento clínico. Embora o número médio de lesões por paciente tenha sido semelhante ($2,7 \pm 0,9$ versus $2,8 \pm 0,9$), o número médio de stents utilizados por paciente foi menor no grupo FFR ($1,9 \pm 1,3$ versus $2,7 \pm 1,2$, $p < 0,001$).

O objetivo primário do estudo, um composto de morte, IAM ou revascularização de urgência, foi significativamente menor no grupo FFR no seguimento de 1 ano (18,3 % versus 13,2 %), com valor de $p = 0,02$, redução do risco relativo (RRR) com o grupo FFR: 0,72 (95% CI 0,54 -0,96). A combinação morte /IAM também atingiu valor significativo em favor do grupo FFR (11,1 % versus 7,3 %), $p = 0,04$, RRR 0,66 (0,44-0,98).

Os desfechos secundários menores (grau de angina, número de medicações, qualidade de vida), não mostraram diferenças significativas entre os grupos. A análise de custo efetividade mostrou-se favorável ao FFR.

O seguimento de 2 anos do estudo FAME também se mostrou muito importante (33). Embora a significância das diferenças entre os grupos do desfecho primário (combinação de morte, IAM ou revascularização) tenha se perdido, manteve-se significativa na combinação morte / IAM (12,9% no grupo angiografia e 8,4% no grupo FFR, $p = 0,02$).

E de forma muito importante, a segurança dos pacientes cujas lesões foram deferidas por um FFR > 0.80 ficou demonstrada, com uma incidência de IAM de apenas 0,2% (uma de 503 lesões) e 3,2 % de revascularização em dois anos de seguimento. No grupo FFR, os eventos maiores após 2 anos se deveram principalmente a falência do stent ou novas lesões, e não a progressão das lesões deferidas.

Outro importante aspecto a considerar é que ao final de dois anos, 75% dos pacientes no grupo angiografia e 79% dos pacientes no grupo FFR mantinham-se livres de angina, ao passo que inicialmente, antes da randomização, esse percentual era de 23 e 25 % respectivamente.

Em 2015 foi publicado o seguimento de 5 anos do estudo FAME (34). A análise de eventos não mais foi realizada por centro independente e houve uma perda considerável de seguimento, porém balanceada entre os grupos (de 496 pacientes alocados no grupo angiografia, 429 completaram o seguimento de 5 anos, e dos 509 alocados no grupo FFR, 436 o fizeram).

Embora não se obtenha mais significado estatístico nas diferenças de eventos adversos maiores e mesmo na combinação morte/infarto que se mostrou favorável aos 2 anos, o grupo FFR, apesar de ter utilizado em média 1,9 stents por paciente, contra 2,7 stents por paciente no grupo angiografia, teve menor incidência de eventos adversos maiores (28% ante 31 % do grupo angiografia). Contudo, uma interação entre gênero e estratégias de tratamento foi verificada, com a estratégia FFR mostrando uma superioridade no sexo masculino (desfecho primário após 5 anos com incidência de 34% dos pacientes do grupo angiografia versus 27% no grupo FFR (RRR 0.80, 95% CI 0.64-0.99: $p = 0.04$).

Porém, como um todo, pode se concluir que os benefícios da angioplastia guiada por FFR ocorrem principalmente nos primeiros 2 anos e que não houve uma piora dos resultados no grupo FFR considerando as lesões deferidas por FFR maior que 0.80.

O estudo multicêntrico e internacional *Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease* (FAME II) abordou o uso do FFR na doença coronariana estável, randomizando os pacientes cuja avaliação funcional invasiva da lesão fosse positiva (FFR de ao menos uma lesão epicárdica principal ≤ 0.80), ao tratamento clínico otimizado isolado versus tratamento clínico otimizado + angioplastia. Pacientes em que todas as lesões tinham FFR > 0.80 foram mantidos em um registro e receberam a terapêutica clínica otimizada (35).

O desfecho primário foi a combinação de morte, IAM ou revascularização de urgência após 2 anos de seguimento. A randomização foi estratificada de acordo com o local e em blocos, e um comitê independente analisou os dados e a segurança do estudo, cego em relação ao grupamento do paciente. Para estabelecer a superioridade do uso de angioplastia associada a terapêutica clínica sobre a terapêutica clínica isolada na doença estável, e utilizando distribuição binomial, estimou-se que 816 pacientes, em cada grupo, seria um quantitativo adequado para uma redução de risco relativa da ordem de 30%, favorecendo a hipótese alternativa.

Infelizmente, o estudo foi terminado precocemente, com apenas 1220 pacientes alocados. Deste total, 888 foram randomizados: 447 pacientes com lesão FFR positiva foram randomizados ao grupo angioplastia mais tratamento clínico, 441 ao grupo tratamento clínico isolado, e os 332 pacientes restantes, cujo FFR foi negativo, isto é, > 0.80 em todas as lesões, foram mantidos no registro, recebendo apenas tratamento clínico. A razão da suspensão do estudo foi uma recomendação do comitê independente de segurança, por uma significativa diferença na incidência do desfecho primário.

O percentual de pacientes que tiveram o desfecho primário foi menor no grupo angioplastia (4,3% versus 12,7%, razão de risco 0,32; intervalo de confiança 95%, 0,19-0,55, $p < 0.001$). Ocorreu pouca diferença na incidência do desfecho primário entre os pacientes randomizados no grupo angioplastia e os pacientes do registro (razão de risco para o grupo PCI 1,29, intervalo de confiança 95% 0,49-3,39, $p=0.61$), mas uma ampla diferença entre o grupo randomizado para tratamento clínico e o grupo registro (razão de risco para o grupo tratamento clínico 4,32, CI 95% 1,75 - 10,66; $p < 0,001$). A duração média de seguimento até então foi de 7 meses.

A análise dos componentes individuais do desfecho primário mostrou que a diferença entre os grupos foi primariamente devida a revascularização urgente (razão de risco para PCI 0,13, CI 95%: 0,06 - 0,3; $p<0.001$). Nem mortalidade por qualquer

causa nem ocorrência de IAM diferiram entre os grupos. Entre os pacientes que se submeteram a revascularização urgente, a apresentação clínica preencheu critérios de síndrome coronariana aguda, avaliada por um comitê independente cujos membros desconheciam a alocação final entre os grupos. Em metade destes, alteração eletrocardiográfica típica de SCA e/ou marcadores enzimáticos positivos estavam presentes.

O estudo FAME II tem algumas diferenças marcantes em relação ao estudo *Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease* (COURAGE) (6,7), embora a população estudada e o desenho tenha sido semelhante. No estudo COURAGE, os pacientes selecionados deveriam ter angina classe 2 a 3, ou 4 anterior a estabilização, e/ou lesão angiográfica de 70%, além de algum teste não invasivo de isquemia, enquanto no estudo FAME 2 todos os pacientes randomizados partem de uma avaliação funcional invasiva (FFR) positiva. Os grupos randomizados no COURAGE foram bem maiores, pois o estudo seguiu todo o seu curso, porém dos 1149 pacientes do grupo angioplastia, apenas 31 receberam stents farmacológicos (2,7%), 7% não realizaram a angioplastia (2% por recusa e 5% por incapacidade de cruzar qualquer lesão), e 15% das lesões foram tratadas apenas com angioplastia por balão.

Percebe-se que é uma realidade bem distante da terapêutica percutânea atual, onde inexistente espaço para angioplastia sem stent farmacológico e/ou angioplastia com cateter balão convencional isoladamente (36,37).

No estudo COURAGE o seguimento foi de 4,6 anos em média, o desfecho primário incluiu apenas morte de qualquer causa e IAM, e a taxa de revascularização foi de 21,1% no grupo angioplastia versus 32,6 % no grupo tratamento clínico (razão de risco 0,60, CI 95% 0.51-0.71, $p < 0,001$), e verificou-se durante todo o seguimento um maior alívio total da angina no grupo angioplastia.

O estudo FAME II também teve seus resultados de seguimento de 5 anos publicados, mantendo uma significativa diferença na incidência do desfecho primário: 13,0% versus 27.0% no grupo angioplastia versus tratamento clínico, especialmente as custas de revascularização de urgência. Os pacientes em que todas as lesões tiveram FFR maior que 0.80, incluídos no grupo registro, tiveram o desfecho primário em 15,7%, percentual semelhante ao grupo angioplastia (38).

2.3.4 FFR como um contínuo de risco e metanálises

Geralmente metanálises são utilizadas para avaliar tratamentos, entretanto em 2014 foi publicada uma metanálise utilizando FFR e prognóstico, que incluiu 9173 lesões (análise a nível estudo) e 6160 lesões (análise a nível paciente) e buscou a associação entre FFR e eventos adversos maiores (morte, infarto ou revascularização da lesão ou vaso alvo), e morte e infarto (39).

Os dados foram obtidos de múltiplos estudos internacionais, durante um período de 15 anos, a grande maioria observacional, e foram submetidos a análises de regressão que incluíram a terapêutica empregada (revascularização ou tratamento clínico), o valor do FFR basal e o seguimento por um período médio de 14 a 16 meses, respectivamente.

Na análise a nível de paciente, múltiplas características demográficas, clínicas e angiográficas foram analisadas isoladamente e correlacionadas com o valor de FFR. As únicas associações clínicas relevantes com o valor de FFR foram o percentual de lesão e o diâmetro luminal mínimo, mas por serem diretamente correlacionadas, apenas o percentual de estenose serviu como fator de ajuste.

Apenas 2 % das lesões com $FFR < 0.75$ foram mantidas em tratamento clínico, ao passo que 10 % das lesões com $FFR > 0.80$ receberam revascularização. Uma transição de tratamentos entre clínico e revascularização ocorreu no limiar de FFR entre 0.75 e 0.80 (15% das lesões).

Na meta regressão a nível estudo, o valor limiar ótimo para prever eventos adversos foi 0.75. Os resultados das análises de regressão de Cox, a nível paciente, sugeriram que o FFR se comporta como um contínuo de risco, ou seja, quando mais baixo o valor, maior o risco de eventos adversos, e com um valor de corte não corrigido para revascularização de 0.67 (0.76 com ajuste para o percentual de estenose).

A intervenção baseada no FFR levou a um grau de revascularização em torno de 50% menor quando comparado a angiografia somente, mas com 20% menos eventos adversos no seguimento e 10% maior alívio de angina. .

Embora não seja o escopo desta dissertação, esta meta análise também avaliou de forma consistente o valor do FFR pós-intervenção percutânea, trazendo novamente importantes considerações a nível prognóstico.

Mesmo com todas as limitações de incluir na maioria estudos observacionais, do viés de tratamento e da falta de uma análise uniforme dos eventos, a riqueza da

discussão gerada por esta metanálise trouxe mais racionalidade para a utilização do FFR, fugindo da dicotomia do limiar sim ou não para o conceito de que, quanto menor o FFR, maior será o benefício da revascularização, e que os casos próximos ao limiar (0.75-0.80) podem ser avaliados no contexto da individualidade do paciente.

Outra metanálise envolvendo FFR e doença estável foi publicada em 2019, desta vez comparando tratamento clínico e intervenção percutânea guiada por FFR na doença estável ou estabilizada após síndrome coronariana aguda (40).

Apenas estudos que empregaram stents farmacológicos de segunda geração foram incluídos. Foram selecionados finalmente para a metanálise três estudos randomizados, num total de 2400 pacientes: FAME 2, DANAMI -3- PRIMULTI e COMPARE-ACUTE. Como anteriormente discutido, FAME 2 teve o foco no paciente com doença estável, ao passo que os outros dois focaram em pacientes pós síndrome coronariana aguda com lesões em outros territórios.

O desfecho principal avaliado foi morte e infarto do miocárdio em um seguimento de até 5 anos. A randomização foi 1:1 nos estudos FAME 2 (882 pacientes) e DANAMI-PRIMULTI (627 pacientes), e 1:2 no estudo COMPARE-ACUTE (885 pacientes).

Os três estudos tiveram uma alocação por envelope selado (um) ou por uma central (dois) e um comitê independente de análise de eventos, sem conhecimento do grupo do paciente em questão. No total 1056 pacientes incluídos no grupo FFR e 1314 pacientes no grupo tratamento clínico.

Após um seguimento médio de 35 meses (intervalo interquartil de 12-60 meses), uma redução de 28% foi observada para o desfecho primário de IAM e morte, em favor do grupo FFR/Angioplastia, primariamente por uma redução na incidência de IAM (HR 0,72, 95% CI 0,54-0,96, $p=0,02$). A análise de eventos mostrou uma maior incidência de IAM no grupo FFR nos primeiros 7 dias, seguido de um benefício importante, com redução de risco de IAM de 41% além de 7 dias ($p = 0,003$) (40).

As limitações desses estudos compreendem a ausência de cegamento para pacientes e médicos, como é comum em estudos com intervenção, o uso prolongado de dupla anti agregação plaquetária apenas no grupo FFR/Angioplastia (podendo ser um fator de proteção para infartos recorrentes), e a falta de detalhamento do tipo e extensão dos infartos.

Em 2021 uma outra metanálise, baseada em 25 estudos foi publicada por Navarese e colaboradores, comparando revascularização miocárdica versus

tratamento clínico na doença coronariana estável, e tendo como desfecho primário morte cardíaca (41).

Embora não envolva diretamente a avaliação fisiológica invasiva, esta metanálise envolve exatamente o mesmo subgrupo de pacientes que um estudo com avaliação fisiológica, ou seja, pacientes com doença coronariana estável, ou pacientes com doença estabilizada após SCA, portadores de outras lesões coronarianas.

Cerca de 19806 pacientes foram avaliados (10023 no grupo revascularização + tratamento clínico, e 9783 no grupo tratamento clínico isolado). Infarto espontâneo foi analisado como desfecho secundário e relacionado a morte cardíaca por meta regressão.

De forma até certo ponto surpreendente, dados os resultados do estudo ISCHEMIA, os resultados mostraram significativa redução tanto de mortalidade cardíaca quanto de infarto espontâneo no grupo revascularização associada a tratamento clínico, sendo tal efeito mais pronunciado quanto maior o seguimento (morte cardíaca RR 0,79, 95% CI 0,67-0,93, $p < 0,01$, infarto espontâneo RR 0,74, 95% CI 0,64-0,86).

Há que se destacar que o estudo ISCHEMIA não tem poder estatístico isoladamente para esse tipo de análise. Porém é inegável que o tema é extremamente atual e merece ser mencionado em um estudo como o nosso, que avalia diferentes métodos invasivos para definir a pertinência da revascularização.

2.3.5 FFR na lesão de tronco de coronária esquerda

O Tronco de coronária esquerda é a região onde acontece a maior ambiguidade na definição do grau de estenose por angiografia, pois muitas vezes não existe um segmento saudável para comparação, a lesão é ostial ou tem uma angulação que dificulta a avaliação angiográfica, e onde o tratamento clínico isolado tem pior prognóstico no caso de uma lesão significativa, com até 43% de mortalidade em 5 anos (42).

As evidências para o uso do FFR para a definição de revascularização nas lesões de Tronco de coronária esquerda não provêm de estudos clínicos randomizados, mas de registros. Porém seu uso foi validado em estudos utilizando ultrassom coronariano e FFR, e prognóstico de pacientes. Em um estudo original com 55 pacientes, correlação entre $FFR < 0.75$ e área luminal mínima $< 6 \text{ mm}^2$ ou diâmetro

mínimo do lúmen $< 2,8$ mm no Tronco de coronária esquerda ao ultrassom (um critério de gravidade) atingiu uma sensibilidade, especificidade e acurácia preditiva de 93%, 94% e 95%, respectivamente (43).

E um estudo prospectivo, multicêntrico (22 centros na Espanha), utilizando ultrassom em lesões intermediárias de 25- 60% de estenose do TCE à angiografia, veio consolidar o uso destes parâmetros na definição de prognóstico (44). De la Torre e colaboradores, já com um estudo prévio utilizando o mesmo valor de corte maior ou igual 6 mm^2 para definir lesão de Tronco com bom prognóstico ao tratamento conservador, selecionaram 354 pacientes com lesão ambígua de Tronco de coronária esquerda e os submeteram ao estudo ultrassonográfico.

Dos 186 pacientes cuja área luminal mínima ao ultrassom foi igual ou maior que 6 mm^2 , 179 (96,2%) não receberam qualquer revascularização no Tronco de coronária esquerda (grupo tratamento conservador). E dos 168 pacientes cuja área luminal ao ultrassom foi menor que 6 mm^2 , 152 pacientes (90,5%) receberam revascularização do Tronco de coronária esquerda.

O desfecho primário foi morte cardíaca, infarto não fatal ou qualquer revascularização no segmento de 2 anos. A sobrevida livre de morte cardíaca, IAM e revascularização do TCE no seguimento de 2 anos foi de 94,2% para o grupo conservador, e para o grupo revascularizado foi de 87,3% ($p=0,5$). Sobrevida livre de revascularização de tronco no grupo conservador foi de 96,5%. Oito pacientes deste grupo foram subsequentemente revascularizados, sete por angina estável e 1 por angina instável. A sobrevida livre de morte cardíaca foi de 97,7% no grupo deferido versus 94,5% no grupo cirúrgico ($p=0,3$).

Considerando os 10% de pacientes, cuja área luminal mínima do Tronco foi menor que 6 mm^2 , e que receberam apenas tratamento clínico por razões clínicas ou impossibilidade cirúrgica, a sobrevida livre de morte cardíaca no seguimento de 2 anos foi de 87% e a sobrevida livre do desfecho primário combinado foi de 62,5% ($p=0,02$). Obviamente a maior limitação deste estudo está no fato de não ser randomizado e, portanto, estar sujeito as variações encontradas entre os grupos.

Porém tais evidências foram suficientes para a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), e Sociedade Americana de Cardiologia (ACC) empregar uma classificação grau IIA para o uso do ultrassom intra coronariano, e IA para o uso do FFR na avaliação das lesões ambíguas do TCE, conforme evidências adicionais dos estudos a seguir.

Dentre os estudos observacionais de coorte utilizando FFR, o mais significativo em número de pacientes foi publicado em 2009 e utilizou o valor de corte para FFR positivo ≤ 0.80 , como nos estudos randomizados mais recentes. Hamilos e colaboradores (45) selecionaram 213 pacientes com lesão ambígua de Tronco de coronária esquerda e realizaram avaliação fisiológica por FFR, e assim dividiram os pacientes em dois grupos: O grupo com $\text{FFR} \leq 0.80$ compreendeu 75 pacientes e foi submetido ao tratamento cirúrgico de revascularização do miocárdio. O grupo de pacientes com $\text{FFR} > 0.80$ compreendeu 138 pacientes e foi mantido em tratamento clínico.

A sobrevida em 5 anos foi de 89,5% no grupo tratamento clínico e 85,4% no grupo cirúrgico ($p = 0,48$). A sobrevida livre de eventos em 5 anos também foi semelhante (74,2% grupo conservador versus 82,8% grupo cirúrgico ($p = 0,5$). Em 23% dos pacientes com uma estenose à angiografia $< 50\%$, o valor de FFR foi < 0.80 . No grupo tratamento clínico, uma angioplastia de artéria adicional ocorreu em 43 pacientes.

Apenas 72 pacientes tinham lesão isolada de Tronco de coronária esquerda. A sobrevida em 5 anos neste subgrupo foi de 100% no grupo conservador com $\text{FFR} > 0.80$ e 75% no grupo cirúrgico ($p = 0,32$).

Uma metanálise sobre o uso do FFR para tomada de decisão clínica em pacientes com lesão ambígua de Tronco de coronária esquerda, compreendendo seis estudos prospectivos e 525 pacientes, foi publicada em 2015 por Mallidi e colaboradores (46). O desfecho principal foi definido como a incidência de morte por qualquer causa, IAM ou revascularização subsequente. Do total de pacientes, 217 se submeteram a revascularização cardíaca cirúrgica, e 308 foram mantidos em tratamento clínico. Não se observou diferença significativa na incidência de morte ou infarto agudo não fatal. Contudo, houve significativa diferença na taxa de revascularização subsequente no grupo em tratamento clínico ($p = 0,002$).

2.3.6 Os mais recentes estudos randomizados com FFR (Future, Flower-MI, Flavour-FFR, Fame III, Frame-AMI, Fire)

FUTURE

O estudo *Functional Testing Underlying Coronary Revascularization*, **FUTURE** foi um estudo multicêntrico realizado na França em 31 localidades, buscando avaliar a

superioridade da estratégia tendo como base o FFR (≤ 0.80) para justificar a revascularização, em pacientes multi-arteriais, em comparação com uma estratégia tradicional de revascularizar todas as lesões baseadas na angiografia (47).

O estudo incluiu pacientes com angina (CCS I-III) ou com dor atípica e um teste não invasivo positivo, ou estabilizados após SCA (com mais de 24 horas), e ao menos 2 artérias de diâmetro maior ou igual a 2,5 mm com lesão maior que 50% (bi- arterial ou tri arterial). Oclusão crônica foi aceita e a estimativa do FFR nessa situação estimada em 50%.

A revascularização incluiu stents farmacológicos e, no caso de cirurgia, uso da mamária interna, em todos os pacientes.

O desfecho principal foi um composto de morte por qualquer causa, IAM não fatal, acidente vascular cerebral ou revascularização não planejada, em um seguimento de 1 ano. O tratamento clínico foi estandardizado com ao menos 1 anti plaquetário, um bloqueador de enzima conversora ou angiotensina, beta bloqueador e estatina com objetivo de redução de LDL.

A randomização foi estratificada para diabetes e selada, porém não houve cegamento. Os pacientes foram incluídos na análise de acordo com a intenção de tratamento.

Os autores relataram um total de 10 casos (2,2%) de complicações maiores com a guia FFR, incluindo 4 casos de dissecação coronariana, sendo 1 fatal, 3 casos de fratura da guia e 3 casos de taquiarritmias atriais.

O método Kaplan-Meier foi utilizado na construção das curvas de probabilidade até 1 ano, com seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

O estudo previa 1728 pacientes, mas foi interrompido precocemente, com a alocação de apenas 941 pacientes, pelo comitê independente de segurança, devido a uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de morte não cardíaca, fato que posteriormente não se confirmou no seguimento de 1 ano, baseado na análise por intenção de tratamento.

A análise final incluiu 927 pacientes, 460 no grupo FFR e 467 no grupo angiografia, com um intervalo de seguimento médio de 24 meses.

O grupo FFR teve um maior percentual de pacientes conduzidos clinicamente e menos submetidos a angioplastia coronariana, 17 % versus 9 % ($p = 0,002$). O percentual de pacientes encaminhados a tratamento cirúrgico foi equivalente nos dois grupos (12%).

Apesar de um FFR maior que 0,80, 127 lesões nessa situação foram revascularizadas por angioplastia (11,5%) e 38 enxertos cirúrgicos foram realizados (16,9 %). A diferença de uso de stents nos dois grupos foi apenas 12,6% menor no grupo FFR que no grupo angiografia.

Após 1 ano e ao final do seguimento médio de 2 anos, não houve diferença estatisticamente significativa de mortalidade. Cerca de 134 pacientes tiveram ao menos um evento do desfecho primário em seguimento de 1 ano, sendo 14,6% no grupo FFR e 14,4% no grupo angiografia.

No seguimento de 1 ano, ocorreu IAM em 6,1% no grupo FFR e 6,0% no grupo angiografia, AVC em 0,2% versus 1,5% e revascularização de urgência em 8,0% no grupo FFR e 9,9% no grupo angiografia, todas as diferenças não significativas.

Na sua análise, os autores destacaram que em sua amostra, comparando com outros estudos com população parecida, como o estudo FAME, houve maior percentual de pacientes com doença tri arterial e mais de 10% dos pacientes tinham lesão de tronco, algo que foi critério de exclusão no estudo FAME. E concluíram que, em seu estudo, o FFR foi útil na determinação do tratamento, mas por si só não teve influência no prognóstico. Porém destacaram que a decisão de revascularizar lesões com $FFR > 0.80$ pode ter reduzido as diferenças entre os grupos.

A interrupção precoce do estudo, a pequena diferença no uso de stents entre os grupos, o fato de um significativo número de pacientes ter tido o tratamento oposto a orientação pelo FFR, e o relativamente alto número de complicações relacionadas ao uso da guia 0.014", implicam cautela na análise dos desfechos.

FLOWER-MI

O estudo *Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction- FLOWER-MI* é um estudo multicêntrico randomizado, também exclusivamente realizado na França que buscou, numa população exclusiva de pacientes pós IAM com supra desnível de segmento ST e doença multivascular, avaliar se há diferença de prognóstico entre uma estratégia de revascularização baseada no FFR e uma estratégia baseada na angiografia (48).

O desfecho principal foi a incidência de morte, IAM ou revascularização não planejada em um seguimento. A estimativa foi que seriam necessários 1170 pacientes, e a hipótese principal do estudo considerava uma incidência de desfecho

primário de 9,5% no grupo FFR ante 15% da estratégia de revascularização por angiografia e, portanto, seria superior.

De um total de 1171 pacientes incluídos, 1163 pacientes foram randomizados, 586 no grupo FFR, e 577 no grupo angiografia.

A mensuração do FFR obteve sucesso em 95,7% dos pacientes. Angioplastia foi realizada em 388 de 586 pacientes do grupo FFR (66,2%), e 560 de 577 pacientes no grupo angiografia (97%), uma diferença de mais de 30% ou 172 pacientes.

Todas as análises foram baseadas na intenção de tratamento. Após 1 ano de seguimento, o desfecho primário ocorreu em 5,5% dos pacientes do grupo FFR e 4,2% no grupo angiografia, razão de risco 1,32, IC 0,78-2,23 ($p = 0,31$). Mesmo analisando cada componente do desfecho primário isoladamente, não houve diferença entre os grupos considerando morte, IAM ou revascularização de urgência.

A conclusão do estudo foi de que a estratégia de revascularização guiada por FFR, em pacientes após IAM com supradesnivel de segmento ST, não foi superior a estratégia de revascularização baseada na angiografia somente, em que pese os próprios autores chegarem à conclusão de que, dada a baixa incidência de eventos do desfecho primário, seriam necessários mais de 8000 pacientes para demonstrar uma redução do risco relativo de 15% na ocorrência do desfecho combinado.

A seguir o gráfico Kaplan Meyer de prognóstico apresentado, levando em consideração que não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,31$) (Figura 09).

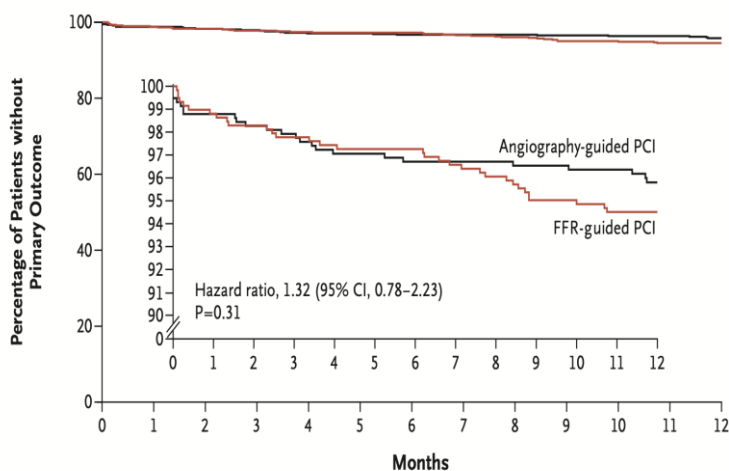


Figura 9- Curvas de Kaplan Meyer apresentada no estudo Flower-MI-P Denormandiee

Fonte: Circ Cardiovasc Interv., 2021(48)

Entretanto, se analisarmos por outra ótica, o grupo FFR possibilitou um prognóstico semelhante, realizando 30% menos intervenções percutâneas e implante de stents. Obviamente, este fato, por si só, traduz uma vantagem.

FLAVOUR-FFR

O estudo *FFR or Intravascular Ultrasonography to Guide PCI- FLAVOUR-FFR* é um estudo randomizado, multicêntrico e internacional realizado entre julho de 2016 e setembro de 2019, em centros na Coreia do Sul e China, comparando o uso de ultrassom intracoronariano versus FFR na definição de necessidade de intervenção percutânea, em pacientes estáveis com lesões coronarianas intermediárias (49).

O objetivo principal foi demonstrar a não inferioridade da estratégia por avaliação invasiva, em comparação a estratégia com ultrassom intra coronariano, levando em conta dois conhecimentos fundamentais: 1, as recentes publicações que demonstram uma melhor evolução clínica dos pacientes que fazem angioplastia guiada por ultrassom em comparação a angioplastia guiada por angiografia apenas, e 2, a esperada menor necessidade de intervenção percutânea no grupo FFR.

Os pacientes deveriam ter ao menos uma lesão aterosclerótica intermediária, isto é, com obstrução de 40-70% por avaliação visual, em uma artéria com diâmetro luminal $\geq 2,5$ mm.

A randomização foi 1:1, e o critério para revascularização no grupo FFR foi o valor de $FFR \leq 0.80$, enquanto o critério no grupo ultrassom foi uma área luminal mínima de 3 mm^2 , ou entre 3 e 4 mm^2 associada a um percentual de placa aterosclerótica $\geq 70\%$.

Baseado numa estimativa de que a taxa de eventos em 24 meses seria de 10% no grupo FFR, e 12% no grupo ultrassom, estimou-se a necessidade de alocação de 1700 pacientes no estudo.

O desfecho principal foi a combinação de morte, IAM ou qualquer revascularização no seguimento de 24 meses.

No total, 1682 pacientes foram alocados, sendo 838 no grupo FFR e 844 no grupo ultrassom. Para o grupo FFR, o critério de sucesso pós procedimento foi um FFR maior ou igual a 0.88 ou um gradiente intra stent menor ou igual a 0.05. Para o ultrassom o critério ótimo foi uma área luminal mínima intra stent maior ou igual a $5,5 \text{ mm}^2$, ou uma área luminal intra stent mínima igual ou maior que a área luminal de referência distal.

Os dois grupos se mostraram semelhantes quanto as características clínicas, ocorrendo o mesmo quanto as características angiográficas.

Todos os desfechos foram analisados tanto a nível da intenção de tratamento como por protocolo.

O seguimento foi completado em 99% dos pacientes. O desfecho primário ocorreu em 67 pacientes do grupo FFR, e em 71 pacientes do grupo ultrassom (8,1% versus 8,5%, $p = 0,01$ para não inferioridade). Os resultados foram semelhantes considerando os desfechos secundários, a presença ou ausência de diabetes mellitus, ou na análise por protocolo.

Vale destacar também que o nível de angina no seguimento foi quantificado, através do questionário de Seattle (SAQ), ocorrendo resultado similar entre os grupos.

O uso de angioplastia e implante de stent foi significativamente maior no grupo ultrassom.

A conclusão do estudo foi que, na análise de lesões intermediárias, uma estratégia baseada no FFR não foi inferior a uma estratégia baseada em ultrassom intra coronariano, obtendo um resultado semelhante no seguimento de 2 anos, com menor emprego de angioplastia e stents, e comparável alívio de angina.

O ultrassom atualmente é mais utilizado para otimizar o resultado de uma angioplastia (e não para indicar uma). De fato, indicar angioplastia de uma artéria epicárdica, baseado em uma área luminal menor que 4mm^2 ao ultrassom, era cientificamente aceito na primeira década do século XXI, porém posteriormente este critério foi abandonado. Com os recentes estudos que questionaram guiar procedimentos baseado em isquemia por métodos não invasivos (teste ergométrico, cintilografia, entre outros), os autores viram uma oportunidade, visto que eventualmente ainda existem operadores que usam o ultrassom para indicar revascularização em artérias outras que não o Tronco de coronária esquerda, localização onde é aceito como indicação IIA.

FAME III

O estudo *Fractional Flow Reserve-Guided PCI as compared with Coronary Bypass Surgery- FAME III* consiste em um estudo randomizado e multicêntrico, de não inferioridade, comparando uma estratégia de angioplastia guiada por FFR versus cirurgia de revascularização do miocárdio, em pacientes com doença aterosclerótica obstrutiva das três artérias principais (50).

A premissa seria que, utilizando o uso mais racional de stents farmacológicos com avaliação funcional invasiva por FFR, os resultados do tratamento percutâneo se equivaleriam ao do tratamento cirúrgico. O estudo excluiu pacientes com IAM com supra desnível de segmento ST recente, pacientes com lesão em Tronco de coronária esquerda, ou disfunção ventricular esquerda grave (fração de ejeção $\leq 30\%$), e os pacientes deveriam ser passíveis de tratamento por ambas as técnicas (angioplastia ou cirurgia) na análise do Heart Team.

O desfecho primário consistiu na combinação de morte de qualquer causa, IAM ou acidente vascular cerebral no seguimento de 1 ano.

Cerca de 1500 pacientes foram randomizados, sendo do gênero masculino em mais de 80% nos dois grupos. A idade média foi 65 anos. O escore de Syntax médio (escore anatômico de extensão da doença aterosclerótica coronariana) foi de 26 - nível intermediário (50).

Entretanto no seguimento de 1 ano, o grupo angioplastia não atingiu o critério de não inferioridade, devido a uma maior incidência de IAM (10,6% versus 6,9 %).

Porém observou-se que, no grupo angioplastia, apenas 24 % das lesões tiveram avaliação de FFR ≥ 0.80 , além do baixo uso de imagem intravascular (ultrassom ou tomografia de coerência ótica) no grupo que realizou angioplastia (11,7 %), algo que seria altamente recomendável ter sido utilizado, considerando o comprimento médio de stents de 80 mm por paciente.

Dependendo do critério de definição de IAM, a não inferioridade entre os grupos poderia ter sido atingida (SCAI versus 3ª definição universal), e não houve diferenças no desfecho mortalidade ou AVC entre os grupos.

O grupo cirurgia teve uma incidência de eventos muito abaixo do previsto (6,9 % no FAME 3 versus 12% no SYNTAX- *Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease* (51), enquanto o grupo angioplastia, se comparado com o grupo angioplastia do estudo multicêntrico SYNTAX, que avaliou as mesmas estratégias no ano de 2009, porém sem uso de FFR, teve comparativamente um resultado muito melhor, com menor mortalidade (1,6% versus 4,4%), ou revascularização não planejada (4,9% versus 13,5%) no seguimento de 1 ano, além de um menor uso de stents por paciente no estudo FAME III (3,7 versus 4,6). Tanto para o grupo angioplastia quanto para cirurgia, a melhoria

das técnicas, bem como das medicações associadas, pode justificar essa melhora dos resultados.

Cabe ressaltar também que a incidência de outras complicações relevantes como fibrilação atrial (2,4 % versus 14,1%) no seguimento, sangramento importante (1,6% versus 3,8%), insuficiência renal aguda (1% versus 7%) e re- hospitalização em 30 dias (5,5% versus 10,2 %), todas foram complicações estatisticamente mais frequentes no grupo cirurgia.

O seguimento dos pacientes continuará a ser avaliado em 2 e 5 anos, trazendo novos elementos para a interpretação deste importante estudo.

Recentemente foi publicada uma subanálise do estudo *FAME III*, aplicando o escore Syntax funcional (baseado no FFR), de forma a reclassificar mais de 25% dos pacientes com escore Sintax (anatômico) > 22 (risco intermediário) a < 22 (baixo risco), e neste grupo de 50% de pacientes do grupo angioplastia com escore Syntax funcional < 22, o desfecho principal ocorreu em frequência semelhante ao grupo cirúrgico (52). O seguimento de longo prazo destes pacientes pode oferecer uma resposta se há um subgrupo de pacientes tri arteriais que pode ser reclassificado funcionalmente e se beneficiar do tratamento percutâneo, com resultados semelhantes a cirurgia no que concerne aos desfechos adversos maiores. Um outro aspecto essencial deste subestudo foi a demonstração de que as lesões deferidas pelo FFR tiveram, no seguimento de 1 ano, uma incidência de IAM e revascularização de apenas 0,5% e 3,2% respectivamente, comprovando a excelente evolução das lesões deferidas por um FFR > 0.80, demonstrada em registros recentes.

FRAME-AMI

O estudo *Fractional Flow Reserve versus Angiography-guided Strategy in Acute Myocardial Infarction with Multivessel Disease: a Randomized Trial- FRAME-AMI* é um estudo multicêntrico, randomizado, realizado exclusivamente na Coreia do Sul, por um experiente grupo de pesquisadores com ampla bagagem científica no que concerne o uso de FFR (estudo J Confirm), liderados por J M Lee, e publicado recentemente (53).

Baseado na premissa, já aceita nas diretrizes cardiológicas de intervenção, considerando pacientes com lesões multi arteriais após IAM, que após o tratamento da lesão culpada, outras lesões significativas em outros territórios devem ser tratadas na mesma internação, os autores randomizaram os pacientes após o tratamento da

lesão culpada, seja IAM com supra desnível de segmento ST ou IAM sSST, em dois grupos: um grupo cuja estratégia de revascularização baseou-se na avaliação fisiológica invasiva com FFR (menor ou igual a 0.80) e outro grupo baseando a revascularização percutânea na angiografia (lesão com estenose maior ou igual a 50% na análise visual).

Um comitê independente de eventos, e um centro principal independente para análise dos angiogramas e dos traçados de FFR, foram incluídos, sendo os dados dos pacientes anonimizados.

A randomização foi efetuada por blocos, e estratificada para o tipo de IAM. O estudo antecipou uma captação de 1292 pacientes, entretanto, foi interrompido em dezembro de 2020 devido a baixa captação e a ocorrência de covid 19.

Dentre os critérios angiográficos de exclusão, destacam-se lesão de Tronco de coronária esquerda e oclusão crônica.

O desfecho principal foi a combinação de morte, IAM ou nova revascularização.

No total, 562 pacientes foram randomizados, 284 no grupo FFR e 278 no grupo angiografia. Não houve diferença significativa entre os grupos considerando os critérios clínicos ou angiográficos. O percentual de IAM com supra desnível foi semelhante, 46% versus 47%. Em termos demográficos, a idade média foi 63 anos em ambos os grupos, e o percentual de gênero masculino atingiu 84% igualmente.

O sucesso dos procedimentos percutâneos alcançou 98% nos dois grupos. No grupo FFR, angioplastia foi realizada em 182 pacientes (64,1%) e deferida em 102 pacientes, ao passo que no grupo angiografia, 97% dos pacientes (N=270) foram submetidos a angioplastia de uma artéria não relacionada ao IAM.

Houve, portanto um significativo maior número de implante de stents no grupo angiografia ($2,5 \pm 0,9$ versus $2,2 \pm 1,1$ no grupo FFR ($p < 0,001$)).

Em um seguimento médio de 3,5 anos (IQ 2,7- 4,1), o desfecho principal ocorreu em 18 pacientes do grupo FFR e 40 pacientes do grupo angiografia (7,4% versus 19,7%; razão de risco 0,43; 95% IC:0,25-0,75, $p = 0,003$). O benefício do grupo FFR foi semelhante nos dois tipos de IAM (com e sem supra desnivelamento do segmento ST).

De forma interessante, o benefício observado no grupo FFR incluiu diferenças significativas quanto a mortalidade e ocorrência de IAM, tanto IAM per procedimento quanto espontâneo no seguimento. Não houve diferenças significativas entre os grupos FFR e Angiografia no que concerne o desfecho revascularização tardia.

A curva Kaplan Meyer de taxa de eventos em 4 anos para mortalidade mostrou uma incidência de 2,1% no grupo FFR, versus 8,5% no grupo angiografia (razão de risco 0,30; IC 95% 0,11-0,83; $p = 0,02$), e para IAM 2,5% versus 8,9% (RR 0,32; IC 95% 0,13-0,75, $p = 0,009$). IAM relacionado ao procedimento (1,1% versus 4,0 %), IAM espontâneo (1,4% versus 5,0%) (Figura 10).

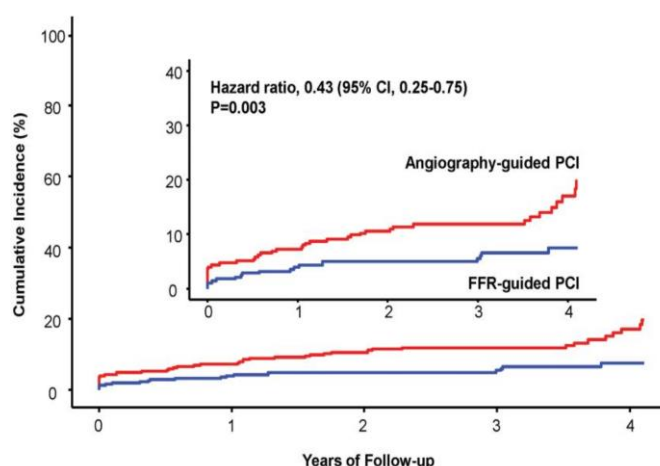


Figura 10 - Curva Kaplan -Meyer, estudo FRAME

Fonte: J M Lee e colaboradores. European Heart Journal, 2023, 44: 473-484

Apesar do maior volume de contraste utilizado no grupo angiografia, não houve diferença significativa na incidência de nefropatia por contraste no seguimento de longo prazo.

Na conclusão, a revascularização de pacientes multi arteriais após IAM guiada por FFR mostrou-se superior a estratégia guiada somente por angiografia, por uma menor incidência do desfecho primário, sobretudo morte e IAM. Entretanto, o término precoce do estudo pode ter influenciado na magnificação destes resultados.

FIRE

O estudo *Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction* é um estudo multicêntrico, incluindo centros da Espanha, Itália e Polônia, randomizado, de superioridade, avaliando uma estratégia de revascularização completa (guiada por avaliação fisiológica, invasiva ou não) versus revascularização isolada da artéria culpada pelo IAM no paciente idoso (acima de 75 anos), e foi recentemente publicado (54). Esta é uma população frequentemente ausente ou sub

representada nos estudos de prognóstico na doença aterosclerótica coronariana. Neste estudo, tanto o índice hiperêmico (FFR) versus índice não hiperêmico (repouso) foram utilizados, e também o QFR, que é uma análise de fisiologia não invasiva, virtual, baseada na angiografia. Entretanto, como a maioria das análises se basearam no FFR (50%) ou QFR (35%), é mais conveniente sua discussão aqui, no sentido de demonstrar o uso real dos diversos índices fisiológicos, especialmente com a recente adição destes índices não invasivos baseados na angiografia, que ainda merecem mais estudos de comprovação.

A randomização foi cega e gerada por computador, sendo esta estratificada de acordo com o centro, gênero do paciente e apresentação clínica (IAM cSST versus IAM sSST) e um total de 1745 pacientes foram randomizados a uma estratégia de tratamento apenas da lesão culpada no IAM versus uma estratégia completa com o aval da fisiologia ($FFR \leq 0.80$, $IFR \leq 0.89$, $QFR \leq 0.80$). A revascularização completa foi realizada na mesma internação, mas na maioria dos casos dias após o procedimento index. A idade média foi de 80 anos, sexo feminino foi bem representado (36% dos pacientes), e 32% de pacientes eram diabéticos em ambos os grupos.

O desfecho primário consistiu em morte, IAM, revascularização de urgência ou AVC no período de 1 ano pós randomização, e o principal desfecho secundário foi a combinação de morte cardíaca ou IAM no seguimento. O desfecho de segurança foi a ocorrência de lesão renal aguda por contraste, AVC ou sangramento significativo no seguimento de 1 ano. O desfecho primário ocorreu em 113 pacientes do grupo revascularização completa (15,7%), contra 152 pacientes no grupo vaso culpado somente (21%) (HR 0,73, 95% CI 0,57-0,93, $p=0,01$, figura 11). O número de pacientes a tratar, para prevenir um dos eventos do desfecho primário, foi estimado em 19 pacientes.

O principal desfecho secundário, morte cardíaca ou IAM, também obteve um resultado com significância estatística em favor do grupo revascularização completa (HR 0,64, 95% CI, 0,47- 0,88).

Quanto a ocorrência do desfecho de segurança, não houve diferenças significativas no seguimento de 1 ano (22,5 % no grupo revascularização completa versus 20,5% no grupo vaso culpado somente, HR 1,11, 95% CI 0,89- 1,37, $p=0,37$).

Em conclusão, o estudo mostrou uma incidência 27% menor do desfecho principal no grupo com revascularização completa baseada na fisiologia, versus o grupo com revascularização somente do vaso culpado.

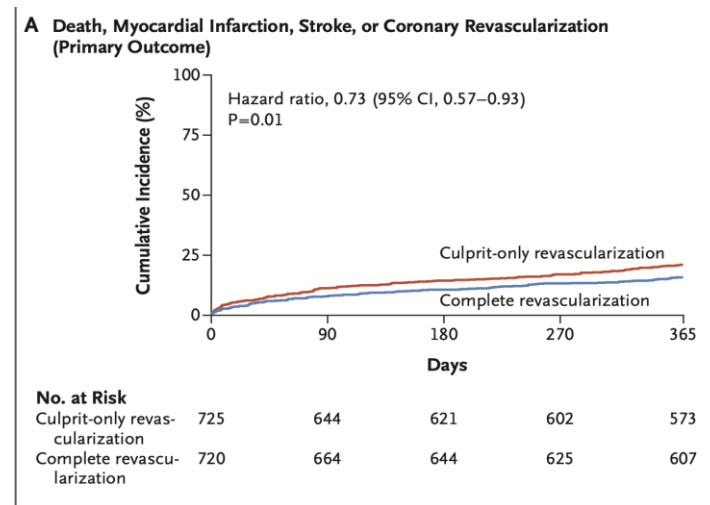


Figura 11 - Curvas Kaplan -Meyer apresentadas no estudo FIRE

Desfecho principal (morte, infarto, AVC ou revascularização de urgência no seguimento de 1 ano) do estudo multicêntrico FIRE (54).

Fonte: NEJM, September 7, 2023, 389: 889-898

2.4 IFR (INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO)

O IFR consiste na mensuração invasiva da relação entre a pressão média distal e a pressão média aórtica, em repouso, isolando um intervalo específico na diástole, compreendido entre os 25% do início do período diastólico até 5 milissegundos do fim da diástole. Durante este intervalo, existe um plateau ou ausência de ondas de oscilação pressórica, mantendo uma relação mais constante entre as duas pressões, e com isso, segundo os desenvolvedores da técnica, sendo a relação entre pressões constante e a resistência naturalmente diminuída nesta fase, estas pressões seriam proporcionais ao fluxo coronariano, com resultados equivalentes ao que ocorre na hiperemia com o FFR (Figuras 12 e 13).

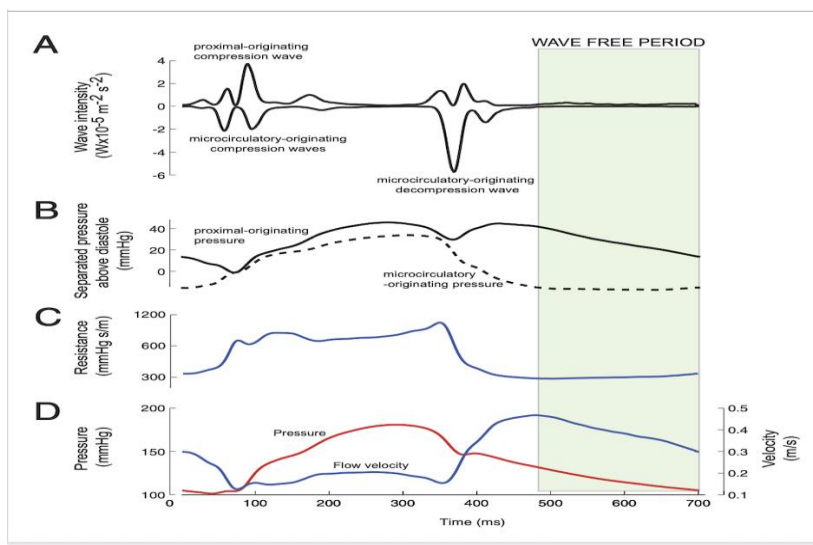


Figura 12 - Identificação do período livre de oscilação pressórica e a relação pressão/fluxo

Representação esquemática da identificação do período livre de oscilação pressórica (WFP); **A**-ondas de oscilação pressórica e o período livre de oscilação (área sombreada); **C**-Resistência, **D**- curvas de pressão e fluxo.

Fonte: Sen e colaboradores, JACC 2012, v 59, n 15(55).

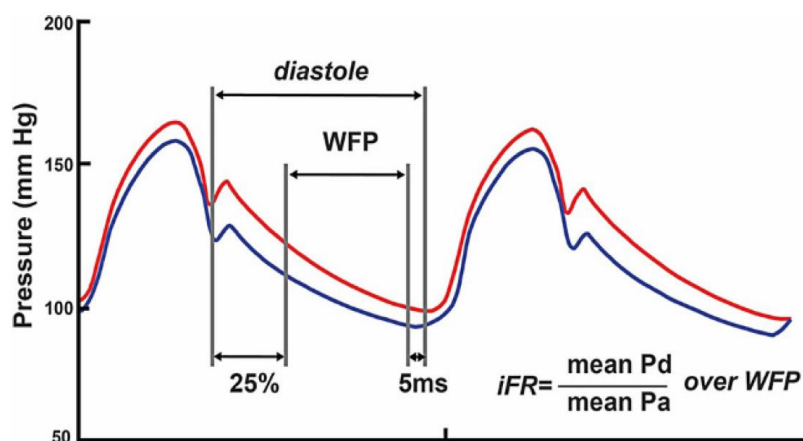


Figura 13 - Representação esquemática do período livre de oscilação pressórica, utilizado para mensurar o IFR

IFR (Instantaneous Wave-Free Ratio) é definido como a relação entre a pressão média distal (Pd) sobre a pressão média aórtica (Pa) no período diastólico livre de oscilação pressórica (WFP-Wave-Free Period)

Fonte: T P van de Hoef e colaboradores; Neth Heart J, 2020 (28) Suppl 1, S99-S107

2.4.1- Histórico

O primeiro trabalho sobre um novo índice de avaliação fisiológica coronariana independente de adenosina, e baseado na mensuração em um período específico do ciclo cardíaco, mais precisamente na diástole, onde haveria, naturalmente, uma baixa resistência e ausência de ondas de oscilação pressórica, foi publicado há aproximadamente 11 anos. Essa baixa resistência permitiria, em teoria, a pressão intra coronária e fluxo serem proporcionais, o equivalente ao efeito de vasodilatadores da microcirculação como adenosina, papaverina e outros. O estudo ADVISE (*Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation*) foi um estudo multicêntrico transversal, realizado em Londres e Madrid em três centros distintos, e incluiu 131 pacientes e 157 lesões para avaliação fisiológica (55).

A primeira parte do estudo, com 39 estenoses, se resumiu a encontrar na fase diastólica um período em que a resistência se equivalesse a resistência média gerada durante a vasodilatação com adenosina. Em cada uma das estenoses coronarianas incluídas neste primeiro grupo, foram medidas a pressão e resistência intracoronarianas, e a velocidade de fluxo (CFR), antes e após a administração de adenosina. Os autores, através da análise de oscilação de ondas, identificaram um período livre de oscilação e o definiram temporalmente no ciclo cardíaco. Mensuraram a resistência média intra coronariana com a administração de adenosina, verificando uma redução da mesma durante todo o ciclo cardíaco em 51% e, comparando com a resistência intracoronária presente neste intervalo específico da diástole, em repouso, encontraram equivalência (302 ± 315 mmHg na hiperemia s/m versus 284 ± 147 mmHg s/m no período diastólico livre de oscilação pressórica) (Figura 14).

Na segunda parte do estudo, com 118 estenoses, foi empregado este novo índice IFR e o FFR de forma a estabelecer a correlação entre eles, sendo o IFR calculado off line. Observou-se uma ótima correlação entre os dois ($r= 0.9$), com uma área abaixo da ROC de 0,93, e um valor estimado de IFR de 0.83 correlacionando-se com um FFR de 0.80, tanto para coronária direita quanto para esquerda. Entretanto, dúvidas surgiram em porque o índice IFR teria um limiar maior do que o FFR, se este seria o valor correto, porém os pesquisadores não conseguiram deter seu entusiasmo no texto da publicação, mesmo chegando a considerar o IFR um índice mais preciso, isto é, com menor variabilidade entre as medidas.

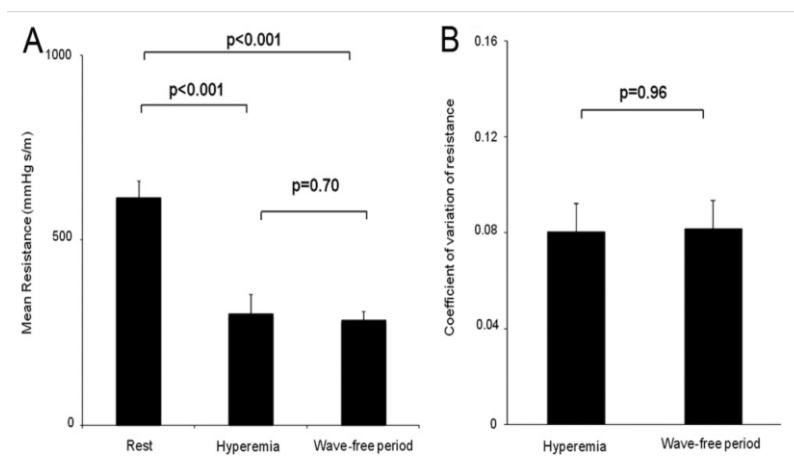


Figura 14 - Relação entre a resistência da microcirculação no repouso, no período livre de oscilação pressórica (IFR) e na hiperemia, estudo ADVISE.

Relação entre a resistência da microcirculação demonstrada em repouso, no período livre de oscilação pressórica (WFP- wave free period) e na hiperemia com adenosina, em um subgrupo de 39 pacientes.

Fonte: Davies e colaboradores, estudo ADVISE, JACC, 2012, April 1, V 59, N 15 (55)

Após um período de contestações científicas e alguns registros comparativos publicados, um estudo multicêntrico prospectivo, com uma metodologia científica mais rigorosa, veio esclarecer melhor o valor adequado de limiar para o IFR, ainda em comparação com o FFR, bem como o emprego de uma abordagem híbrida FFR/IFR conforme limites para positividade e negatividade ($\text{IFR} \geq 0.94$ como certamente negativo e ≤ 0.85 como certamente positivo). O estudo internacional multicêntrico, prospectivo ADVISE 2 (*Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance*) incluiu também uma análise por laboratório independente das curvas de pressão tanto de FFR quanto do IFR, sendo este calculado por software específico, e eliminando ou corrigindo todos os casos em que houve falha na obtenção dos dados (normalização de pressões malfeita ou ausente, perda espontânea de acurácia de pressão mensurada (*drift*), falha na obtenção do ECG, etc.) (56).

O FFR foi realizado com infusão contínua de adenosina por veia central, buscando o momento de plateau de hiperemia (estabilização da pressão aórtica) e com um período de infusão mínimo de 2 minutos. O IFR foi calculado por software específico (HARVEST- Volcano), que através da sincronização com o ECG isola um período entre 25 milissegundos após o início da diástole até 5 milissegundos antes do fim da diástole, correspondendo ao período livre de oscilação pressórica, onde ocorre

o maior fluxo e cuja baixa resistência microvascular se equivaleria ao efeito obtido pela hiperemia.

De janeiro a junho de 2013, 919 lesões (com estenose visualmente maior que 40%) de 797 pacientes foram selecionadas, sendo excluídas 229 lesões (24,9%) por ao menos um critério de exclusão detectado no centro independente e, portanto, restando 690 lesões de 598 pacientes para análise final. A idade média foi 63,6 anos, 68,9% dos pacientes eram do gênero masculino, e o quadro clínico preponderante foi a angina estável (53,5%), além de angina instável (25%), isquemia silenciosa (13,1%), IAMSSST (5,6 %) e IAM cSST (2,5%), ambos no mínimo 48 horas após o evento agudo).

A artéria Descendente anterior foi o vaso estudado em 54,3% dos casos, artéria circunflexa 25,7 % e coronária direita 19,9%. O grau de estenose médio foi de $60 \pm 13\%$ e o FFR médio 0.83 ± 0.01 . Cerca de 248 artérias (35,9%) tiveram $FFR \leq 0.80$. Demonstrou-se uma forte correlação linear entre IFR e FFR ($r = 0,81$). O IFR limiar de 0.89 classificou corretamente 82,5% das lesões (sensibilidade de 73% e especificidade de 87,5%), sendo este o limiar que, em razão dos estudos randomizados posteriores, permaneceu como definitivo até a presente data.

Notadamente, a maioria das lesões em que houve discordância se encontraram na faixa de FFR entre 0.75 e 0.80 (faixa de penumbra), onde em geral a demonstração de isquemia é mais incerta.

Como mencionado, neste estudo também foi empregada a abordagem híbrida (tratamento com $IFR \leq 0.85$ e deferimento com $IFR \geq 0.94$), obtendo uma classificação correta em 94,2 % das lesões. Em que pese o texto flertar com o IFR sendo o futuro e o FFR o passado, a mensagem final foi de utilizar a forma híbrida IFR/ FFR, já reduzindo o uso da hiperemia na maioria dos casos (65% dos pacientes nesta série).

O uso do IFR, como método alternativo ao FFR, foi posto em questionamento nos estudos VERIFY (57) e VERIFY 2 (58).

VERIFY (*Verification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice*) foi publicado em 2013 e avaliou prospectivamente 206 pacientes, sendo a análise de IFR realizada off line. De maneira interessante, foi avaliado também o IFR durante a hiperemia com adenosina, em uma tentativa de comprovar que a resistência pressórica da microcirculação durante o período definido como livre de oscilação

pressórica (*Wave Free Period*) é muito maior que aquela obtida durante a hiperemia com adenosina (57). A infusão de adenosina resultou numa queda média de IFR de 0.82 para 0.64 ($p < 0,0001$), supostamente demonstrando que a resistência microvascular não é mínima durante o período diastólico livre de oscilação pressórica (WFP). A correlação obtida entre IFR e FFR foi de 0,789 ($r = 0,789$).

VERIFY 2 (*Discordance Between Resting and Hyperemic Indices of Coronary Stenosis Severity*) foi um estudo prospectivo unicêntrico realizado na Inglaterra que avaliou prospectivamente 197 pacientes por fisiologia invasiva empregando FFR como referência (valor médio de FFR 0.812 ± 0.09) e comparando com IFR e Pd/Pa (58). Estabelecendo um grau de correlação muito semelhante entre IFR e Pd/Pa (discordância com FFR de 21,2 e 20%, respectivamente, sendo aproximadamente 10% IFR- / FFR + e 10% IFR + / FFR -). Na prática, ambos os índices de repouso classificaram erroneamente 1 em cada 5 pacientes.

Outro estudo com uma abordagem semelhante e comparando também IFR, FFR e Pd/Pa foi o estudo multicêntrico RESOLVE (*Multicenter Core Laboratory Comparison of the Instantaneous Wave Free Ratio and Resting Pd/Pa with Fractional Flow Reserve*), publicado em 2014 (59), uma análise retrospectiva dos traçados de 1768 pacientes oriundos de estudos prévios que incluíram os principais investigadores tanto favoráveis a manutenção do FFR como padrão ouro como os defensores do novo índice diastólico IFR.

O principal objetivo do estudo foi estabelecer a acurácia diagnóstica tanto para o índice IFR como para Pd/Pa em relação a um FFR positivo menor ou igual a 0.80, sendo as análises realizadas em um laboratório central independente em Nova York, nos Estados Unidos (*Physiology Core Laboratory at Cardiovascular Research Foundation*).

Foram excluídos pacientes com doença de Tronco de coronária esquerda, Insuficiência cardíaca classe 3 ou 4 da NYHA, insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica, arritmia significativa que impedisse a análise dos traçados, como por exemplo excesso de extrassístoles ou fibrilação atrial, e taquicardia acima de 120 batimentos por minuto.

Um software específico para análise de IFR (Harvest- Volcano), que contém o algoritmo computacional desenvolvido pelos criadores do Índice IFR no Imperial College Hospital em Londres, foi empregado. Ainda que todos os traçados tenham sido originados de estudos clínicos, das 1974 lesões, 381 foram excluídas de análise

por traçados com deficiências técnicas (19,3%). A correlação linear entre tanto IFR quanto Pd/Pa com o FFR foi moderada ($R^2 = 0,66$ e $0,69$ respectivamente), com uma acurácia diagnóstica de aproximadamente 80% para ambos os índices (utilizando um valor de corte ótimo para IFR de 0.90 e Pd/Pa de 0.92 derivados das curvas ROC, para prever o $FFR \leq 0.80$, $AUC = 0,81$ IFR, e $0,82$ Pd/Pa).

O estudo teve vários pontos fortes, pois incluiu todos os principais estudos com IFR até a sua data de realização, e utilizou uma metodologia rigorosa na mensuração, bem como na análise dos traçados, que permitiu estreitar a correlação entre os índices e eliminar traçados deficientes. Ainda assim é uma análise retrospectiva que envolveu múltiplos estudos e centros, porém sem uma linearidade metodológica entre eles, nem com uma conferência de precisão das medidas ao final, nem com um único método de administração de adenosina.

A conclusão do estudo RESOLVE foi que, aceitando o FFR como método referência (na ausência de estudos prognósticos com IFR e Pd/Pa), este nível de acurácia seria insuficiente para o uso de qualquer dos dois índices para guiar procedimentos, uma vez que em 20% dos casos haveria discordância na decisão terapêutica com FFR.

Porém utilizando os índices não hiperêmicos, estes foram capazes de eliminar o uso de adenosina em cerca de 65% das lesões com IFR e 48% com Pd/Pa, respectivamente.

2.4.2 IFR e estudos clínicos randomizados

Dois estudos clínicos de não inferioridade, multicêntricos, randomizados e comparativos de IFR e FFR e prognóstico, foram publicados no mesmo periódico do NEJM em 2017, ambos com um seguimento de 1 ano e com desenho semelhante, ou seja, pacientes randomizados a um método ou outro.

DEFINE-FLAIR (*Use of Instantaneous Wave-Free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI*) (60) e SWEDEHEART (*Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI*) (61), utilizaram o valor de corte para IFR positivo ≤ 0.89 para guiar revascularização, e tendo como desfecho primário a combinação de morte, infarto não fatal ou revascularização de urgência. Em ambos os estudos se alcançou a não inferioridade, sendo que, também em ambos, os pacientes do grupo FFR tiveram

maior número de revascularizações, e com isso um maior número de stents empregados. O número de lesões consideradas significativas na comparação IFR versus FFR foi: 451 versus 557 ($p < 0,004$) no estudo DEFINE-FLAIR, e 457 versus 557 ($p < 0,001$) no estudo SWEDEHEART.

DEFINE-FLAIR (60) foi um estudo multicêntrico/ internacional envolvendo 49 centros de 19 países e 4 continentes, que de janeiro de 2014 a dezembro de 2015, randomizou 2479 pacientes com lesões intermediárias por análise visual (40-70% de obstrução) em um grupo com intervenção mediada por IFR (menor ou igual a 0.89) e um grupo com intervenção mediada por FFR (menor ou igual a 0.80). O desfecho principal foi uma combinação de morte, infarto agudo do miocárdio não fatal ou revascularização de urgência no seguimento de 1 ano.

A idade média dos pacientes foi de 65 anos, 76% pacientes masculinos, e em 80% dos casos tinham doença coronariana estável. Um centro independente de análise de dados não foi utilizado. Um total de 1234 pacientes foram avaliados por IFR, e 1245 pacientes por FFR. O valor médio de IFR foi 0.91 ± 0.09 e do FFR 0.83 ± 0.09 . A título de comparação, o FFR médio no estudo FAME foi de 0.65.

Comparando com a população da amostra do estudo FAME, o percentual de pacientes com doença multivascular (41%) e percentual de pacientes com SCA recente (18%) foi bem inferior. O percentual de lesões positivas no grupo IFR foi de 28,6% (451 pacientes), contra 34,6% no grupo FFR (557 pacientes). A revascularização (incluindo outras artérias) ocorreu em 47,5% do grupo IFR e 53,4% do grupo FFR.

A análise de eventos no seguimento foi realizada por um comitê de experts independente e sem ciência do grupo em que o paciente estava alocado. O seguimento clínico de 1 ano mostrou incidência similar do desfecho primário (6,8% no grupo IFR versus 7,0% no grupo FFR).

A conclusão do estudo foi que a revascularização guiada por IFR não foi inferior a guiada por FFR, e resultou em menor número de revascularizações, menor custo e menor incidência de efeitos colaterais durante a realização (3,1% versus 30,8%, com $p < 0,001$). A adenosina foi administrada por infusão contínua intravenosa em 58,1% dos casos e intracoronária em 28,3%. O restante utilizou outros agentes hiperêmicos.

Embora tenha sido programada a reavaliação dos resultados do estudo Define Flair com 2 e 5 anos, e o estudo tenha sido completado em maio de 2021, apenas publicações de análises secundárias de subgrupos como gênero e diabetes foram publicadas em 2019. Entretanto os resultados de 2 anos foram apresentados no congresso internacional TCT em outubro de 2019, sendo mantido o resultado de equivalência no desfecho primário combinado.

Recentemente (maio de 2023), os resultados de 5 anos do estudo foram divulgados no congresso Euro-PCR, mostrando uma maior incidência de eventos adversos no grupo IFR (21,1% versus 18,4%, ante resultados de 1 ano de 6,8% versus 7,0%), mas sem significância estatística ($p = 0,07$). De forma intrigante, porém, foi detectada uma diferença significativa no desfecho secundário de mortalidade, englobando todas as causas e cardíaca, com maior incidência no grupo IFR ($p = 0,01$).

SWEDEHEART (61), estudo multicêntrico e internacional (30 centros na Suécia e um na Islândia, randomizou 2037 pacientes com lesão intermediária, entre 40-80% de estenose, com franco predomínio de pacientes uni arteriais, e com IFR médio de 0.91 no grupo de 1012 pacientes (1568 lesões avaliadas), versus FFR de 0.83 no grupo de 1007 pacientes (1436 lesões), ambos de baixo risco.

O total de pacientes com IFR positivo (menor ou igual a 0.89) foi de 29,1%, ao passo que a positividade para FFR (menor ou igual a 0.80) entre as lesões avaliadas foi de 36,8% ($p < 0,001$). Revascularização foi realizada em 536 pacientes do grupo IFR e 569 pacientes do grupo FFR. A ocorrência do desfecho primário em seguimento de 1 ano (morte por qualquer causa, infarto do miocárdio ou revascularização não planejada) ocorreu em 6,7% dos 1012 pacientes do grupo IFR versus 6,1% dos 1007 pacientes do grupo FFR ($p = 0,53$).

Um seguimento muito tardio do estudo SWEDEHEART foi recentemente publicado (62). Os pesquisadores reportaram a incidência do desfecho primário em 21,5% dos pacientes do grupo IFR e 19,9 % dos pacientes do grupo FFR após 5 anos. Morte por qualquer causa (9,4% versus 7,9%, HR 1,20; 95% CI: 0,89-1,62), infarto agudo do miocárdio não fatal (5,7% versus 5,8%, HR 1,0, 95% CI: 0,70-1,44), revascularização de emergência (11,6% versus 11,3 %, HR 1,02; 95% CI:0,79-1,32).

Portanto não se observou diferença significativa no desfecho combinado ou nos componentes individuais a longo prazo entre os grupos. O seguimento foi completado em 100% dos pacientes.

Estes dois estudos clínicos não avaliaram a questão da discordância entre o índice de repouso IFR e o índice hiperêmico FFR da ordem de 20% dos casos. Entretanto, ao atingir o critério de não inferioridade, elevaram o índice IFR a uma aceitação pela comunidade científica internacional, e em pouco tempo sua indicação nas diretrizes da sociedade europeia de cardiologia atingiu classe IA para avaliação de lesões coronarianas intermediárias (63).

2.4.3 IFR e lesão de tronco de coronária esquerda

Até recentemente eram escassas as informações a respeito de IFR para definição de isquemia em lesões de Tronco de coronária esquerda. Dois registros recentes, não randomizados, vieram trazer mais dados para essa intervenção.

O primeiro, *Safety of Revascularization Deferral of Left Main Stenosis Based on Instantaneous Wave-Free Ratio Evaluation-DEFINE-LM*, incluiu pacientes com angina estável e lesão angiográfica intermediária do Tronco de coronária esquerda (40-70% de estenose na análise visual), distribuídos em 10 centros internacionais na Europa, Japão e Estados Unidos, admitidos no estudo no período de 2012 a 2018 (64).

Contudo, dos 446 pacientes selecionados com Lesão de Tronco moderada e avaliação por IFR, em 100 casos (22,4%), os operadores decidiram ignorar a análise por IFR, motivados por achados clínicos, de FFR ou ultrassom intra coronariano. Restaram no registro, após mais algumas exclusões, 314 pacientes, sendo estes divididos em dois grupos: 151 pacientes em que o IFR foi menor ou igual a 0.89, receberam tratamento clínico + revascularização (cirúrgica ou percutânea de acordo com a decisão da instituição local); 163 pacientes em que o IFR foi maior que 0.89 receberam apenas tratamento clínico.

O desfecho principal foi a combinação de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal e revascularização da lesão alvo, ou seja, do tronco de coronária esquerda. O seguimento médio foi de 30 meses. Um centro independente de avaliação de eventos não foi utilizado.

A idade média foi de 69 anos, e 79 % dos pacientes eram do sexo masculino. Dentre as variáveis independentes clínicas, apenas diabetes, mais presente no grupo revascularizado (31,3% versus 45,0 %, $p = 0,012$), e tabagismo, mais presente no grupo deferido (42,9% versus 29,1%, $p = 0,011$), atingiram significância estatística.

Dentre as variáveis angiográficas, houve, como esperado, diferenças estatisticamente significativas entre o grupo conservador ($\text{IFR} > 0.89$) e grupo revascularizado ($\text{IFR} < 0.89$). Diâmetro de estenose na angiografia quantitativa (43,1% versus 49,2 %), diâmetro luminal mínimo, (2,32 versus 1,86 mm), diâmetro de referência (4,09 mm versus 3,69 mm), lesão associada de artéria descendente anterior (42,3% versus 80,1%), todas as diferenças com valor de $p < 0,001$.

Essas diferenças angiográficas se tornam significativas, uma vez que o método de revascularização no presente estudo foi percutâneo (angioplastia) em 56% dos casos, diferente do que ocorreu nos estudos semelhantes que empregaram FFR na avaliação das lesões ambíguas de Tronco de coronária esquerda.

Em um seguimento médio de 30 meses (IQR 17- 44 meses), o desfecho primário ocorreu em 15 pacientes (9,2%) no grupo com $\text{IFR} > 0.89$ (deferido de revascularização) e 22 pacientes do grupo revascularizado (14,6%). A conclusão do estudo foi favorável ao uso de IFR para guiar revascularização nas lesões intermediárias do Tronco de coronária esquerda.

De modo semelhante, o estudo ILITRO-EPIC, um estudo multicêntrico realizado na Espanha, avaliou lesões intermediárias de Tronco de coronária esquerda em 300 pacientes consecutivos selecionados entre novembro de 2018 a novembro de 2021(65). Os pacientes com lesão intermediária de Tronco de coronária esquerda (estenose visualmente estimada entre 30-65%) eram submetidos a avaliação fisiológica com IFR e FFR e, obrigatoriamente nos casos discordantes, também com ultrassom intra coronariano.

Os objetivos principais do estudo foram (1) estabelecer a correlação entre FFR e IFR nas lesões de tronco de coronária esquerda, e (2) estabelecer a segurança em deferir a revascularização nas lesões com $\text{IFR} > 0.89$, associando o ultrassom coronariano como estratégia híbrida em casos de discordância IFR/FFR. Um centro independente de avaliação das lesões angiográficas, dos traçados de fisiologia e do ultrassom coronariano não foi empregado.

O critério de definição do tratamento com revascularização nos casos discordantes foi a área luminal mínima ao ultrassom $<$ que 6 mm^2 , um critério de gravidade em geral bem aceito pela comunidade científica, e que tem boa correlação com a mensuração de $\text{FFR} < 0.80$ (32), e com a tomada de decisão indicando revascularização (34).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo tratamento clínico (ambos os índices negativos, ou seja, $\text{FFR} > 0.80$ e $\text{IFR} > 0.89$) ou no caso de discordância entre os índices, área luminal $\geq 6\text{mm}^2$ ao ultrassom) e grupo revascularização associada a tratamento clínico (ambos os índices IFR/FFR positivos ou ultrassom, na discordância, com área luminal mínima na lesão $< 6\text{mm}^2$).

O desfecho primário avaliado no seguimento de 1 ano foi a ocorrência de morte, IAM ou revascularização da lesão de Tronco de coronária esquerda. Um comitê independente, cego em relação ao grupo do paciente, julgou os eventos tardios. O seguimento está programado para estender-se até 5 anos.

Antes da definição terapêutica, os pacientes foram divididos em 4 grupos: Grupo 1: concordantes positivo ($\text{FFR} < 0.80$ e $\text{IFR} < 0.89$, 67 pacientes), Grupo 2: discordantes ($\text{IFR} + / \text{FFR} -$, 29 pacientes), grupo 3: discordantes ($\text{IFR} - / \text{FFR} +$, 31 pacientes), grupo 4 concordantes negativo ($\text{FFR} > 0.80$ e $\text{IFR} > 0.89$, 167 pacientes).

Assim, a concordância IFR/FFR na avaliação fisiológica das lesões intermediárias do Tronco de coronária esquerda foi de 78%, a discordância 20%, e 2% dos pacientes não fizeram a avaliação de ambos os índices. Cerca de 181 pacientes fizeram a avaliação com ultrassom intra coronariano. Dentre as variáveis clínicas, a idade média, de 63 anos no grupo $\text{FFR}+ / \text{IFR} -$ foi o único fator significativamente diferente (nos outros grupos 67-70 anos).

Quanto ao ultrassom intracoronariano, a área luminal mínima foi em média $5,2\text{mm}^2$ no grupo concordante positivo ($\text{FFR}+/\text{IFR}+$), $5,8\text{mm}^2$ no grupo discordante $\text{FFR} + / \text{IFR} -$, $6,3\text{mm}^2$ no grupo $\text{FFR} - / \text{IFR} +$, e $7,2\text{mm}^2$ no grupo concordante negativo ($\text{FFR} - / \text{IFR}-$). Essa correlação melhor do ultrassom com o FFR positivo de certa forma era esperada, pois estudos prévios verificaram essa associação para adotar o critério ultrassonográfico de área luminal mínima $< 6\text{mm}^2$ para indicar isquemia, como previamente discutido.

Em relação ao desfecho primário (morte, IAM ou revascularização de lesão de tronco), considerando o grupo tratamento clínico apenas versus o grupo revascularização, não houve diferença estatisticamente significativa na curva Kaplan-Meyer no seguimento de 1 ano, havendo numericamente mais eventos no grupo revascularização.

Em sua conclusão, o estudo menciona a concordância entre IFR e FFR ao redor de 80% e, nos casos discordantes, a maior similaridade dos achados de ultrassom com o uso do FFR .

2.4.4 A controvérsia IFR/FFR

Após a publicação dos estudos randomizados de não inferioridade DEFINE-FLAIR e SWEDEHEART, utilizando o IFR para deferimento de lesões intermediárias, um estudo secundário derivado do estudo DEFINE-FLAIR, de autoria de Sem e colaboradores, analisou o prognóstico em 1 ano das lesões deferidas de artéria Descendente anterior, em que as medidas de IFR foram negativas (> 0.89), e comparou com os resultados de similar avaliação no outro grupo de pacientes, que tiveram deferimento por um valor de FFR > 0.80 . O racional do estudo seria que as lesões deferidas de artéria Descendente anterior poderiam gerar uma maior precaução por parte da comunidade médica na adoção do novo método IFR(66).

Analisando 834 pacientes com lesão de artéria Descendente anterior deferida (409 no grupo IFR, 425 no grupo FFR), observou-se um maior índice de eventos adversos combinados no grupo FFR no seguimento de 1 ano (2,44% para IFR versus 5,26 % para FFR, RR 0,46,95% CI – 0,22-0,95, $p = 0,04$). Entretanto, essa diferença deveu-se sobretudo a revascularização não planejada, e a taxa de infarto no vaso-alvo no seguimento, embora maior numericamente no grupo FFR, não obteve significado estatístico ($p = 0,08$). Porém, o fato do estudo principal DEFINE-FLAIR ser de não inferioridade, bem como a diferença estatística baseada sobretudo em revascularização não planejada, e com seguimento de apenas 1 ano, indicam cautela na interpretação desses resultados, haja vista o fato do estudo principal não ter poder para analisar este desfecho.

Na discussão desta publicação foram feitas considerações de que a reserva de fluxo coronário (CFR, método como vimos mensurado por uma guia 0.014" doppler intra coronariana, sob hiperemia com adenosina, e que define a relação entre fluxo hiperêmico / fluxo coronariano basal), teria maior correlação com o IFR, e maior poder prognóstico que o FFR, embora não existam estudos clínicos randomizados que comprovem essa assertiva, e esta seria a base para um superior desempenho do IFR.

Outros estudos e revisões publicados previamente, como por van de Hoef e colaboradores, procuraram enfatizar a importância da reserva de fluxo coronariano (CFR, cujo valor normal seria ≥ 2) ser divergente do FFR em uma significativa porcentagem de casos, e que, em caso de discordância, o maior significado em termos de prognóstico, estaria no CFR anormal, ainda que enfatizando que a reserva de fluxo

coronário não é específica para doença macro vascular, porém o valor clínico dispensado a utilização do método FFR estaria exagerado (67).

Posteriormente, van de Hoef e colaboradores publicaram um estudo com 157 pacientes e 157 lesões coronarianas intermediárias avaliados invasivamente com a guia de FFR e uma guia doppler para CFVR, e que foram deferidas, isto é, pacientes tratados apenas clinicamente, em um período de captação de pacientes que se estendeu de abril de 1997 a setembro de 2006, com um seguimento médio de até 11,3 anos (68).

Além do FFR e CFR, foram mensuradas também a resistência da microcirculação em repouso (basal) e sob hiperemia (BMR e HMR), de forma a estudar também a doença da microcirculação (uma baixa resistência da microcirculação, basal e sobretudo na hiperemia, indicam uma microcirculação saudável). O estudo destes 4 parâmetros permite uma análise mais definitiva da circulação coronariana do paciente como um todo, algo que tem sido considerado o exercício diagnóstico mais completo por muitos anos, mas não tem se mostrado factível na prática clínica (Figura 15).

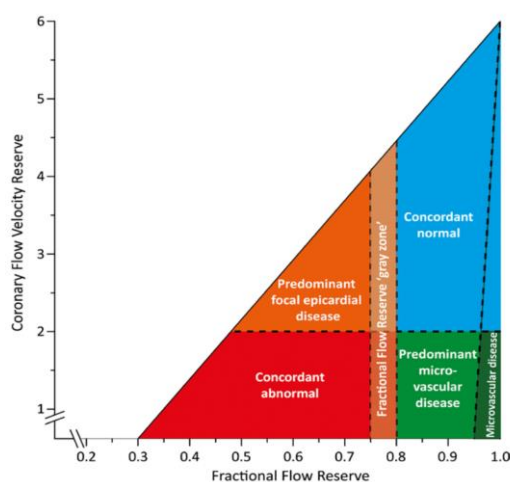


Figura 15 - Gráfico de correlação FFR/CFR e os 4 quadrantes de possibilidades

Gráfico conceito mostrando a correlação entre FFR e CRF em seus respectivos valores de corte e os 4 quadrantes de possibilidades

Fonte: adaptado de Johnson e colaboradores, JACC Cardiovascular Imaging, V 5, n. 2, 2012 (69)

No estudo prospectivo de van de Hoef, o desfecho principal era a combinação de morte cardíaca, IAM ou revascularização não planejada. Os autores observaram

uma discordância entre FFR e CFVR entre 31% e 37% dos pacientes, conforme o valor de corte para FFR utilizado fosse 0.75 ou 0.80 respectivamente.

No seguimento de longo prazo, apenas os pacientes com alteração do CFR, isto é, FFR - /CFR + mostraram um pior prognóstico. Os pacientes com FFR+ / CFR - , mesmo com valor de FFR < 0.75, tiveram uma evolução benigna até 3 anos de seguimento, havendo posteriormente uma piora significativa. Já' no limiar entre 0.75 e 0.80, não se observou aumento de eventos até 10 anos de seguimento.

A conclusão do estudo foi: 1- a discordância entre FFR e CFR com FFR normal se dá na maioria dos casos por doença da microcirculação e implica tardiamente em mau prognóstico, e 2- um FFR anormal com CFR normal indica uma lesão não fluxo limitante, e com bom prognóstico apesar do FFR (na interpretação dos autores o aumento dos desfechos adversos após 3 anos, verificado no grupo com FFR < 0.75 / CFR > 2, deveu -se à uma possível progressão de aterosclerose).

Este estudo teve diversas limitações, pois não teve um centro coordenador de eventos, a definição do tratamento escolhido ficou a cargo dos operadores, com potencial influência nos desfechos clínicos subsequentes, reduzido número de pacientes com a separação em grupos, 10 anos de captação de pacientes, e avaliação de eventos tardios determinada por telefone em uma parcela dos casos.

Trabalhos adicionais procuraram vincular uma melhor correlação do IFR com o CFR, onde podemos destacar o estudo publicado em 2014 por Petraco, Van de Hoef e colaboradores, *Baseline Instantaneous Wave-Free Ratio as a Pressure-Only Estimation of Coronary Flow Reserve- JUSTIFY -CFR* (69), um estudo retrospectivo realizado em um centro em Amsterdam e outro em Londres, baseada na análise posterior e não simultânea de CFVR (Reserva de Velocidade de Fluxo coronariano, ou simplificando CFR), FFR e IFR em 186 pacientes.

Os autores relataram uma melhor correlação do IFR com a reserva de fluxo coronariano (CFR), (exemplificando com um modelo experimental publicado por Gould) que explicaria o FFR alterado (de mesmo valor) numa lesão importante, em que a reserva de fluxo coronariano estaria comprometida, mas também numa lesão discreta, em que a alteração de FFR não teria correspondência com alteração de reserva de fluxo, pelo contrário, esta seria apenas gerada pelo grande aumento do fluxo com a hiperemia. (Figura 16, traçados vermelho e verde, respectivamente).

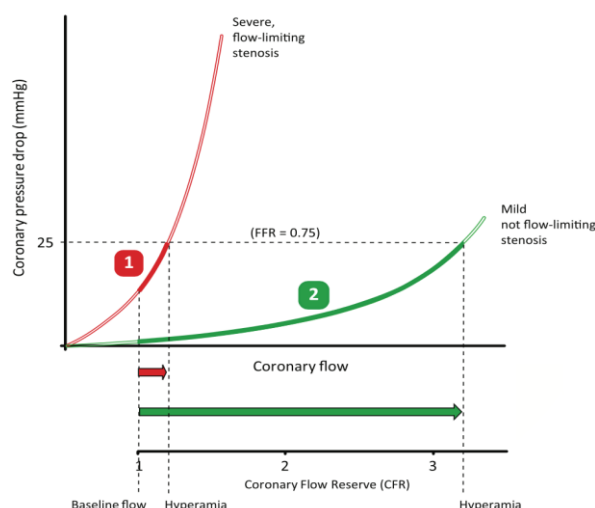


Figura 16 - Modelo apresentado no estudo Justify -CFR para exemplificar o mesmo valor de FFR 0.75 em uma lesão importante e em uma lesão insignificante.

Fonte: adaptado de Petraco e colaboradores- Circ Cardio Interv, 2014: n. 7, 492-502 (68)

Embora uma válida linha de pesquisa, em questionar a visão simplista do FFR em analisar apenas a lesão epicárdica, e enfatizando a mensuração do fluxo coronariano diretamente como forma de avaliar também a microcirculação, em um determinado momento a interpretação expandiu-se para destacar a maior correlação do IFR com o CFR, tendo isto como um fator comprovador de uma possível superioridade da utilização de IFR na avaliação das lesões epicárdicas.

Nesse sentido, um estudo realizado por Johnson e colaboradores traz uma avaliação mais contundente da relação entre fluxo coronariano de reserva (medido não invasivamente por estudo de PET, ou invasivamente por guia intra coronariano com transdutor doppler ou sensor de temperatura para termo diluição), e FFR (70). Johnson incluiu cerca de 1500 estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET), realizados em seu próprio centro, e todos os estudos de fisiologia invasiva intra coronariana que utilizaram simultaneamente a avaliação de CFR e FFR, através de uma busca sistemática pelo Pubmed, e um modelo teórico previamente desenvolvido, capaz de estimar a relação CFR/FFR para variados graus de estenose. Os estudos cardíacos com PET, obtidos de 2007 a 2011, utilizaram o marcador Rb-82, sendo as imagens de perfusão obtidas em repouso, e sob stress, com hiperemia induzida por dipiridamol intravenoso. O pior CFR foi gravado, excluindo os cortes com maior probabilidade de erros volumétricos. A absorção relativa sob stress foi gravada na posição idêntica ao pior CFR mensurado, e tida como um equivalente não invasivo do

FFR. Os casos que na própria instituição fizeram o estudo PET e a avaliação invasiva por FFR/CFR com a guia intracoronariana de mensuração simultânea (pressão e fluxo) foram identificados.

Para cada estudo, foi observado o valor médio de cada índice e o desvio padrão. Os estudos que reportaram uma avaliação de ambos os índices antes e após a angioplastia foram observados. No total, a avaliação invasiva, combinando os vários estudos de mensuração simultânea CFR / FFR, compreendeu 438 pacientes: a correlação entre CFR e FFR invasiva se mostrou presente, mas limitada ($r = 0,34$). Do mesmo modo, foi modesta a correlação entre CFR pelo estudo PET e absorção relativa do radio traçador no stress ($r = 0,36$).

Entretanto, em muitos estudos clínicos de avaliação invasiva, em que foram empregados CFR e FFR, observou-se uma boa correlação entre $FFR < 0.80$ e $CFR \leq 2$, ao passo que nos estudos em que a média de FFR estava acima de 0.80, o CFR médio foi maior que 2. Isso se observa porque, a grande maioria dos casos clínicos inclui pacientes com lesão focal, mas também algum grau de doença difusa. Sendo assim, o CFR destes indivíduos pela doença difusa é naturalmente mais próximo a 2.5, ao contrário de um indivíduo jovem e sem patologias onde esse valor fica em torno de 4.

Segundo os autores, o FFR funciona porque, em geral, é aplicado em uma população com doença difusa suficiente para ter um baixo valor de CFR como referência. Na ausência de doença difusa significativa, o CFR normal será equivalente a um FFR normal. Porém, FFR pode estar reduzido com uma CFR normal quando a doença difusa é mínima, e do mesmo modo, o FFR pode estar acima do limiar isquêmico com CFR reduzido se há doença difusa significativa. Ou seja, as discordâncias não implicam erro de uma ou outra técnica, mas sim diferentes substratos fisiopatológicos (70).

Ao utilizar o FFR e encontrar um valor isquêmico, somente se realizarmos um recuo do transdutor do distal para o proximal, nos permitirá distinguir a doença difusa como preponderante ou a lesão focal. Entretanto e de forma contrária, um FFR distal muito próximo ao valor normal, ou seja, próximo a unidade, com um concomitante CFR reduzido indica doença da microcirculação, uma outra possibilidade além da doença aterosclerótica difusa.

Em um estudo multicêntrico realizado na Coréia do Sul, de prognóstico para pacientes submetidos simultaneamente a mensuração de FFR e CFR por sensor de

pressão e termodiluição, utilizando uma mesma guia 0,014, Lee e colaboradores selecionaram 519 pacientes (737 artérias), submetidos a avaliação de FFR/CFR simultânea, e que não realizaram revascularização, mantidos em tratamento clínico isolado por um período de seguimento de 5 anos (71).

Foi avaliado como desfecho primário a combinação morte cardíaca, IAM específico para a artéria estudada, e revascularização do vaso alvo.

Em 30% dos pacientes ocorreu discordância entre FFR / CFR. Tanto os pacientes com CFR positivo (+) / FFR negativo (-), quanto os pacientes com FFR positivo (+) / CFR negativo (-), tiveram um pior prognóstico que pacientes com ambos os índices altos (negativos para isquemia) (figura 17).

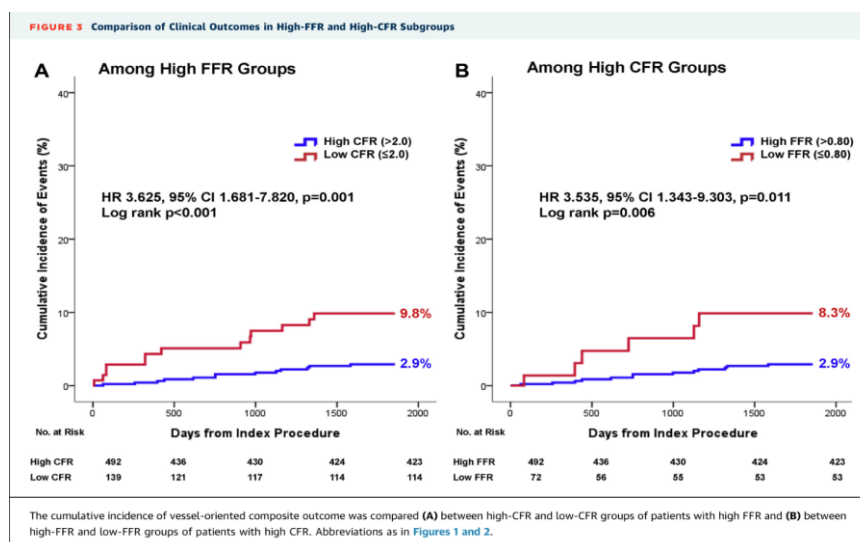


Figura 17 - Gráfico mostrando prognóstico desfavorável nos casos FFR+/CFR-, em estudo de Lee e colaboradores, 2018

Fonte: Lee e colaboradores-JACC Cardiovasc Interv. 2018, V 11, N15,1423-1433 (70)

Para acrescentar mais informações sobre a avaliação invasiva simultânea de CFR e FFR, e o prognóstico dos casos discordantes, Johnson e colaboradores publicaram em 2021 o estudo internacional *Combined Pressure and Flow Measurements to Guide Treatment of Coronary Stenosis- DEFINE-FLOW* (72), multicêntrico, não randomizado, de pacientes com síndrome coronariana estável e ao menos uma lesão moderada (50% de estenose por análise visual ou angiografia quantitativa).

A avaliação invasiva foi também realizada com uma guia 0.014" intra coronariana, com capacidade de dupla mensuração, ou seja, sensor de pressão e

análise de fluxo por doppler. Pacientes com severa disfunção ventricular, hipertrofia septal >13 mm, IAM cSST recente e candidatos a cirurgia de revascularização foram excluídos. No total foram incluídos 430 pacientes. Teste e re- teste foram realizados para averiguar a acurácia de cada teste, e os traçados/resultados anônimos foram enviados a um centro independente, cego ao grupo dos pacientes para serem analisados e verificar resultados. Um comitê independente foi utilizado na avaliação dos desfechos clínicos.

O objetivo, ou hipótese principal do estudo, foi mostrar a não inferioridade do grupo $\text{FFR} \leq 0.80$ e $\text{CFR} > 2$ ao grupo $\text{FFR} > 0.80$ e $\text{CFR} > 2$, ou seja, pacientes que tem FFR positivo, mas com fluxo coronariano preservado, não teriam resultados de seguimento piores que o grupo com ambos resultados negativos, quando mantidos em tratamento clínico. A margem definida para não inferioridade foi 10%.

Os resultados subdividiram os pacientes em 4 grupos: $\text{CFR} < 2,0$ e $\text{FFR} \leq 0.80$ (ambos positivos para isquemia) seguiram o tratamento recomendado de revascularização; $\text{CFR} > 2,0$ e $\text{FFR} > 0.80$ (ambos negativos para isquemia) seguiram o tratamento clínico. Já os grupos discordantes ($\text{CFR} < 2$ e $\text{FFR} > 0.80$, e $\text{CFR} > 2$ e $\text{FFR} \leq 0.80$) foram mantidos em tratamento clínico por todo o período de seguimento. O desfecho primário foi a combinação de morte, IAM em qualquer território ou qualquer revascularização, não planejada ou eletiva em um seguimento de dois anos. Não houve diferenças categóricas significativas entre os grupos.

Dos 430 pacientes, 94 realizaram a revascularização por apresentarem ambos os índices positivos (FFR médio 0.70, CFR 1.4), e 207 mantidos como esperado em tratamento clínico por apresentarem ambos os índices negativos (FFR médio 0.88, CFR 2.5). O grupo discordante compreendeu 40% dos pacientes, e foi mantido em tratamento clínico: 108 pacientes com CFR + e FFR - (CFR médio 1.7, FFR médio 0.89) e 74 pacientes com FFR + e CFR - (FFR médio 0.75, CFR médio 2.6). O desfecho primário ocorreu em 10,8% dos pacientes com FFR +/ CFR -, contra 6,2% no grupo FFR e CFR negativos, não atingindo o critério de não-inferioridade ($p = 0,09$). A maioria dos eventos deveu-se a revascularização. Em uma análise por artéria, o desfecho secundário de falência do vaso-alvo após tratamento médico isolado foi presumido pelo FFR contínuo, mas a mensuração de CFR não agregou valor prognóstico.

A conclusão do estudo foi que o desfecho primário de morte, IAM e revascularização não foi não inferior ao comparar pacientes com FFR +/-CFR - a pacientes com ambos os índices negativos, ou em outras palavras, CFR não poderia ser usado para discriminar pacientes com FFR positivo a serem mantidos apenas em tratamento clínico.

2.5 CONTRASTE- FFR

2.5.1 Histórico

O uso do contraste iodado como agente de hiperemia foi utilizado, em comparação com o repouso, já no primeiro estudo experimental que comprovou a Reserva de Fluxo coronariano, realizado por K L Gould (11, 12). Ele observou que o fluxo coronariano em repouso só diminuía após a estenose experimental, criada na artéria circunflexa de animais, atingir mais de 80% de obstrução, enquanto o fluxo hiperêmico, em média 4 vezes maior, induzido pelo contraste iodado diatrizoato de sódio (Hypaque 75), mostrava um decréscimo a partir de 40% de estenose (figuras 18, 19, 20).

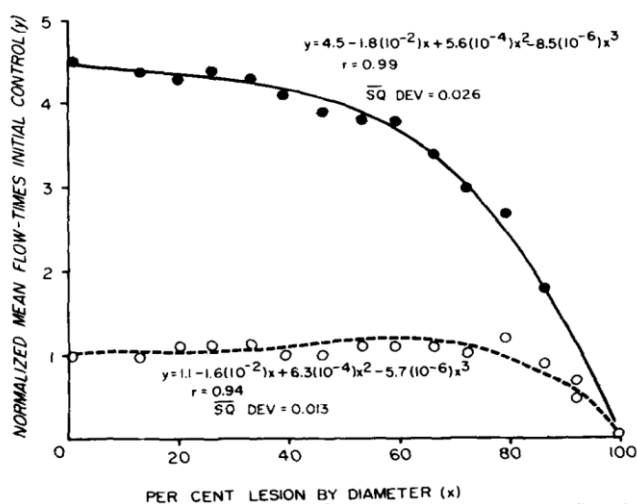


Figura 18 - Efeito da constrição progressiva no fluxo coronariano da artéria circunflexa em repouso e na resposta hiperêmica após a injeção de contraste intracoronário em um único cão.

Fonte: Adaptado de Gould et al- American Journal of Cardiology, January 1974,33 (1):87-94 (13)

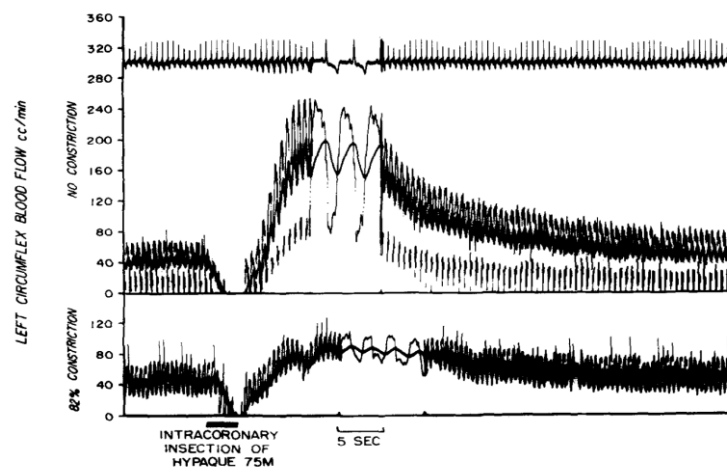


Figura 19 - Fluxo hiperêmico normal versus fluxo reduzido em uma estenose grave

A resposta de fluxo hiperêmico na artéria circunflexa, após administração intra coronária de contraste iodado, na ausência de constrição (artéria normal, traçado superior), e com uma constrição produzindo 82% de estenose (artéria com estenose, traçado inferior). Tanto o fluxo hiperêmico médio quanto o pico de fluxo (fase diastólica) encontram-se muito atenuados no traçado inferior.

Fonte: Gould e colaboradores: Physiological Basis for Assessing Critical Coronary Stenosis, American Journal of Cardiology, July 1974, V34:48-55 (15)

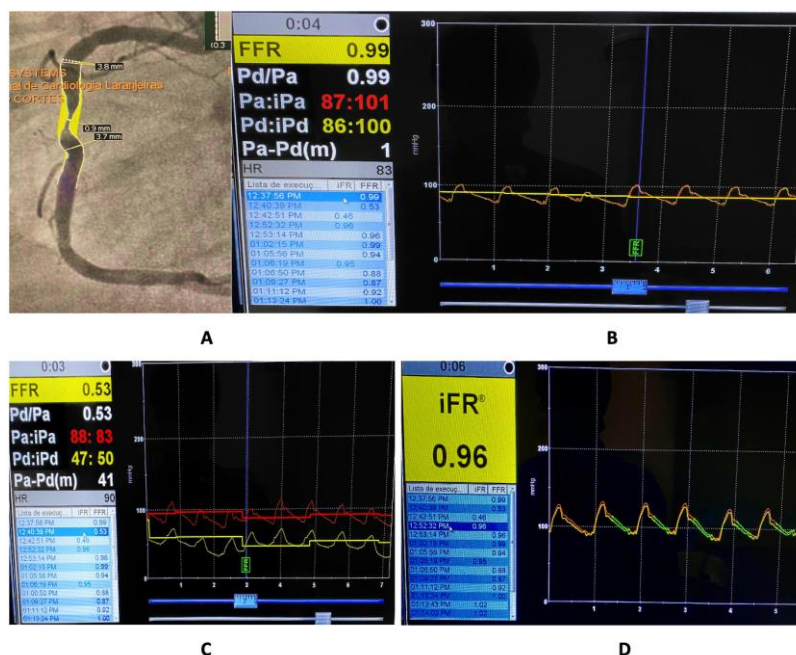


Figura 20 - Exemplo de autorregulação e fluxo de reserva esgotados (avaliado pelo Pd/Pa) em uma lesão grave

Coronariografia de paciente masculino, com angina pectoris e lesão de 80% em ACD (A); Equalização proximal das pressões distal e aórtica (B); Em (C), como a lesão provoca isquemia significativa, a reserva de fluxo já foi utilizada para compensar o déficit de suprimento de oxigênio, e na passagem da guia pressórica observa-se um significativo gradiente em repouso ao mensurar o Pd/Pa, sendo o valor 53% do esperado. Após a angioplastia coronariana, o retorno ao normal na mensuração do IFR (D).

Fonte: Acervo próprio

2.5.2 Principais estudos com Contraste-FFR

Após alguns estudos comparativos menores, um estudo multicêntrico, internacional, diagnóstico e com um maior rigor científico, utilizando as 4 métricas: contraste-FFR, FFR com adenosina, Pd/Pa e IFR foi publicado em 2016. Um centro-laboratório independente, localizado em Nova York, nos Estados Unidos (*Cardiovascular Research Foundation Core Lab*) analisou os traçados, aprovando 90% deles (4453 traçados válidos), de um total de 763 pacientes, recrutados em 12 centros, entre maio /2014 a junho/2015 (73).

Pacientes com disfunção sistólica acentuada ($FE < 30\%$), hipertrofia ventricular importante (septo > 13 mm), revascularização cirúrgica prévia, contraindicação ao uso de adenosina ou com insuficiência renal, foram excluídos.

Além de anônimos, os traçados foram compartimentalizados, de forma que os pesquisadores no centro referência não tinham acesso ao valor obtido no momento

da realização do procedimento, ou acesso as outras métricas de um determinado paciente.

O IFR foi realizado off line pelo centro independente, utilizando software específico para tal (HARVEST software, Volcano), com análise concomitante do ECG (*) (76,1% dos casos, ou 3764 traçados).

A idade média foi de 66 ± 10 anos, anos, sendo 71% dos pacientes homens, e a apresentação clínica angina estável em 78% dos pacientes. A mediana e o intervalo interquartil das métricas foram: Pd/Pa 0.92 (IQR 0.88 – 0.95); IFR 0.90 (IQR 0.84 - 0.94), c-FFR 0.85 (IQR 0.79 - 0.91) e FFR 0.81 (IQR 0.73 - 0.86), todos ligeiramente superiores ao valor de corte para positividade.

O objetivo primário foi medir a acurácia dos demais índices, em comparação com um $\text{FFR} \leq 0.80$, utilizando o teste de McNemar entre os índices.

Todos os índices tiveram excelente reprodutibilidade nas medidas repetidas (figura 21).

(*) a necessidade de registro do ECG foi posteriormente retirada com o desenvolvimento do software para mensuração de IFR.

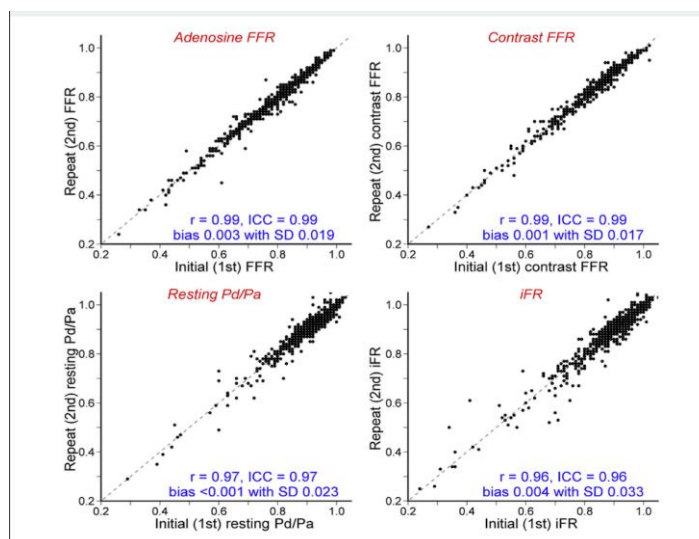


Figura 21 - Reprodutibilidade dos 4 índices nas medidas repetidas- estudo Contraste

Fonte: Johnson e colaboradores, JACC Cardiovasc Interv 2016, V 9, N 8:757-67(72)

Utilizando um limiar de corte para contraste-FFR positivo menor ou igual a 0.83, os pesquisadores obtiveram uma acurácia diagnóstica ou correlação com FFR menor/igual a 0.80 de 85,8%, superior à dos índices de repouso (IFR 79,9%, Pd/Pa

78,5%, (figura 22). Como se pode verificar, não houve diferença significativa entre a acurácia diagnóstica medida em repouso no ciclo inteiro (Pd/Pa), e aquela utilizando um subciclo diastólico (IFR). Observar que, neste estudo, o FFR é considerado como padrão ouro, o que após os estudos clínicos randomizados com IFR, passou a ser fortemente questionado, como descrito previamente.

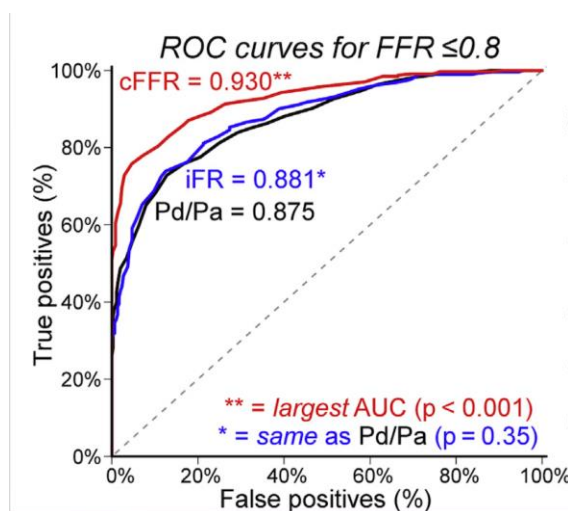


Figura 22 - Curva ROC dos 4 índices (Pd/Pa, IFR, c-FFR e FFR) no estudo Contraste

Fonte: Johnson e colaboradores, JACC Cardiovasc Interv, 2016, V9, N 8:757-67 (72)

Na conclusão do estudo, os autores sinalizam que o uso intra coronariano do meio de contraste, para induzir hiperemia, foi superior (em sensibilidade e acurácia) ao uso dos métodos de repouso e, por ser um item universal em todos os cateterismos, poderia tornar-se o método preferido de avaliação funcional livre de adenosina.

Posteriormente, ainda no ano de 2016, um segundo estudo multicêntrico utilizando contraste-FFR (MEMENTO-FFR) foi realizado, em um registro internacional envolvendo 4 países (Itália, Portugal, França e Espanha) e 10 centros, entre dezembro de 2011 e junho de 2015 (74).

O método contraste FFR foi comparado novamente a FFR com adenosina (por via intravenosa contínua na maioria dos casos) e com a mensuração de repouso Pd/Pa. O limiar isquêmico foi novamente $FFR \leq 0.80$. Os critérios de exclusão foram IAM recente, insuficiência cardíaca aguda,

No total, 962 pacientes fizeram parte deste registro. A idade média dos pacientes foi 68 anos e o sexo masculino representou 68% dos pacientes. A maioria dos pacientes tinham angina estável ou isquemia silenciosa (53%).

Um centro único foi utilizado no armazenamento eletrônico e análise dos dados, porém sem descrição quanto a independência e cegamento.

A mediana e intervalo interquartil de cada métrica foi: FFR 0.85 (0.78 - 0.90), c-FFR 0.88 (0.82 - 0.93) e Pd/Pa 0.94 (0.90 - 0.97). Os resultados foram semelhantes aos observados nos estudos prévios. Utilizando o teste Bland-Altman para concordância, observou-se uma significativa menor dispersão dos dados no gráfico entre as métricas c-FFR / FFR, em comparação com o mesmo gráfico para correlação Pd/Pa / FFR.

Considerando a área sob a curva na análise ROC, os pesquisadores encontraram uma elevada correlação de c-FFR com FFR ($r = 0,90$, $r^2 = 0,81$) e área sob a curva ROC de 0,95, e uma correlação de Pd/Pa / FFR também alta, porém inferior ($r=0,79$, $r^2= 0,62$) e área sob a curva ROC de 0,90. Utilizando um valor de corte de c-FFR menor ou igual a 0.85, através do índice de Youden, se alcançou o melhor compromisso entre sensibilidade (87%) e especificidade (90%) para prever um FFR menor ou igual a 0.80, com um valor preditivo positivo de 82% e valor preditivo negativo de 93%. Uma abordagem híbrida também foi discutida para ambos os métodos alcançando uma acurácia de 96% para Pd/Pa, com adenosina sendo utilizada apenas entre os valores 0.90 e 0.95 (44% casos), e a mesma acurácia para c-FFR com adenosina sendo utilizada entre os valores de 0.84 e 0.88 (22% dos casos). As análises por subgrupos não mostraram influência do tipo ou quantidade de contraste iodado administrado para o índice c-FFR.

Também foram reportados os efeitos colaterais da adenosina. O sintoma de dispneia, foi relatado em 37 pacientes dos 567 que utilizaram adenosina por via intravenosa (apenas 7%), e bradicardia/BAV 2 pacientes (<1%), ao passo que nos pacientes que utilizaram adenosina intra coronariana, 57 pacientes tiveram bradicardia /BAV que não requereu nenhum tipo de intervenção (14%), 4 pacientes desenvolveram fibrilação atrial (1%), revertida espontaneamente ou com amiodarona intravenosa, e 02 pacientes desenvolveram fibrilação ventricular necessitando desfibrilação. Os autores também mencionam o tempo de hiperemia curto da ação do contraste (em média 10 segundos), suficiente para o diagnóstico de isquemia, mas

não para uma análise de recuo pressórico. E a falta de comprovação de um efeito prognóstico do c-FFR, como ocorre com FFR.

Ainda assim, os autores concluem que o uso do índice contraste-FFR é um método superior ao uso do Pd/Pa, e podem restringir a necessidade do uso de adenosina a aproximadamente 20% dos casos, com ganhos de tempo e recursos.

2.6 RELAÇÃO Pd/Pa NO CICLO INTEIRO EM REPOUSO

A relação entre a pressão média distal e a pressão média aórtica no ciclo inteiro é denominada Pd/Pa (figura 23).

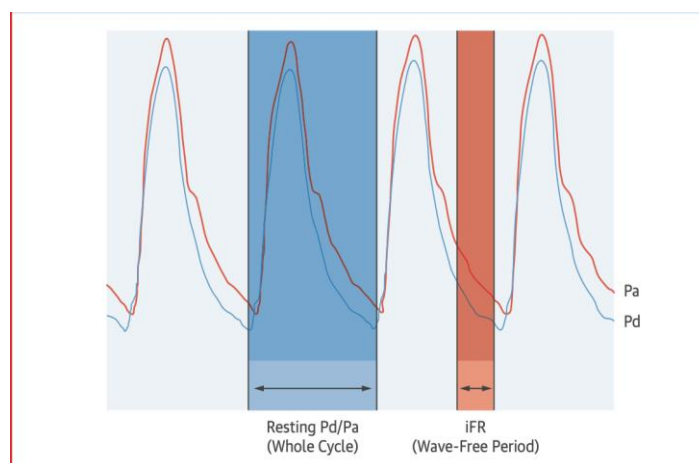


Figura 23 - Comparação gráfica do distinto intervalo de mensuração, no ciclo cardíaco, dos índices de repouso PD/PA e IFR

Fonte: Lee e colaboradores- JACC, V 70, N. 17, 2017:2114-2123 (74)

Estudos comparativos entre Pd/Pa e IFR principalmente, tem mostrado uma correlação entre os índices igual ou maior que 95%, com uma amplitude de variação percentual maior com IFR, para um determinado grau de estenose coronariana, mas sem diferenças no valor prognóstico quanto as lesões deferidas, face ao respectivo valor de corte para isquemia ($\text{IFR} \leq 0.89$, $\text{Pd/Pa} \leq 0.91$). Ambos os índices mostram um contínuo de risco, linear ao maior grau de variação.

Destes estudos, o maior foi sem dúvida o estudo RESOLVE, onde a correlação entre IFR e Pd/Pa atingiu 95%, e ambos os índices tiveram uma área sob a curva em torno de 80% de frente ao FFR (0,81 para IFR, 0,82 para Pd/Pa) (54).

Na comunidade científica, o Pd/Pa tem sido usado principalmente como método comparativo, não alcançando status de método utilizado para o uso clínico de forma a definir opção terapêutica ou prognóstico. Não existem estudos randomizados utilizando Pd/Pa para definir prognóstico dos pacientes.

Entretanto, em 2017, os autores dos registros IRIS-FFR (*The Natural History of FFR-Guided Coronary Intervention - Registry*) e 3V-FRIENDS (*Clinical Implications of Three-vessel Fractional Flow reserve Measurement in Patients with Coronary artery Disease*), dois estudos sobre avaliação invasiva com FFR, publicaram um sub estudo avaliando prognóstico no grupo que teve Pd/Pa e iFR mensurados simultaneamente, sendo as lesões deferidas pelo resultado do FFR (75).

Do total de 435 pacientes (1024 artérias) dos registros acima descritos, foram selecionados os que tiveram lesões com FFR > 0.80 e foram mantidos em tratamento clínico. Um centro independente, idealizador do IFR, foi utilizado de forma cega na análise dos traçados, e um centro independente e cego as características dos pacientes, julgou os eventos clínicos em um intervalo de 2 anos.

Nesse estudo, também foi incluído um subgrupo de pacientes com lesão arterial isolada de artéria Descendente anterior, que haviam sido submetidos a tomografia por emissão de pósitrons com amônia 13 (PET), com avaliação de repouso e stress sob infusão de adenosina intravenosa (mesma dosagem normalmente utilizada para FFR), dentro de um intervalo de tempo até 3 meses do estudo fisiológico coronariano, sendo invasivamente mensurado também o fluxo miocárdico de repouso e hiperêmico ou de reserva (CFR), a resistência basal (*Basal Stenosis Resistance*, BSR) e hiperêmica da estenose (*Hyperemic Stenosis Resistance*, HSR), além de correlações com o percentual de estenose e obviamente com FFR.

É interessante observar que, neste subgrupo submetido à avaliação da reserva de fluxo coronariano (CFR), apenas a partir de um fluxo de reserva entre 1.75 e 1.5 ml/min/g, observou-se positividade para ambos os índices IFR e Pd/Pa. Até os valores de CFR entre 2.5 - 2.0 ml/min/g e 2.0 - 1.75 ml/min/g, os valores de IFR e Pd/Pa mantiveram-se os mesmos (respectivamente 0.92 e 0.94) (Figura 24).

TABLE 2 Comparison of Resting Indices According to Different Angiographic and Hemodynamic Stenosis Severity									
Angiographic Diameter Stenosis (N = 1,024)									
	<20%	20%-30%	30%-40%	40%-50%	50%-60%	60%-70%	70%-80%	>80%	P _{trend}
No. of observations	77	162	184	217	187	109	63	25	
Resting Pd/Pa	0.99 ± 0.01	0.98 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.93 ± 0.01	0.90 ± 0.01	0.80 ± 0.01	<0.001
IFR	0.99 ± 0.01	0.98 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.93 ± 0.01	0.90 ± 0.01	0.86 ± 0.01	0.73 ± 0.02	<0.001
Fractional Flow Reserve (N = 1,024)									
	<0.70	0.71-0.75	0.76-0.80	0.81-0.85	0.86-1.00	P _{trend}			
No. of observations	97	53	99	156	619				
Resting Pd/Pa	0.82 ± 0.01	0.90 ± 0.01	0.93 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.99 ± 0.01	<0.001			
IFR	0.75 ± 0.01	0.85 ± 0.01	0.91 ± 0.01	0.94 ± 0.01	0.98 ± 0.01	<0.001			
Basal Stenosis Resistance, mm Hg · min · g/ml (n = 115)									
	<5	5-10	10-15	15-20	>20	P _{trend}			
No. of observations	25	53	21	7	9				
Resting Pd/Pa	0.96 ± 0.01	0.94 ± 0.01	0.89 ± 0.01	0.85 ± 0.02	0.66 ± 0.01	<0.001			
IFR	0.95 ± 0.01	0.92 ± 0.01	0.85 ± 0.01	0.78 ± 0.02	0.52 ± 0.02	<0.001			
Hyperemic Stenosis Resistance, mm Hg · min · g/ml (n = 115)									
	<5	5-10	10-15	15-20	>20	P _{trend}			
No. of observations	13	49	18	18	17				
Resting Pd/Pa	0.96 ± 0.02	0.95 ± 0.01	0.92 ± 0.01	0.88 ± 0.01	0.77 ± 0.01	<0.001			
IFR	0.94 ± 0.02	0.94 ± 0.01	0.89 ± 0.02	0.82 ± 0.02	0.67 ± 0.02	<0.001			
Hyperemic Myocardial Blood Flow, ml/min/g (n = 115)									
	>2.5	2.5-2.0	2.0-1.75	1.75-1.5	<1.5	P _{trend}			
No. of observations	11	38	20	27	19				
Resting Pd/Pa	0.96 ± 0.02	0.94 ± 0.01	0.94 ± 0.02	0.88 ± 0.01	0.83 ± 0.02	<0.001			
IFR	0.95 ± 0.03	0.92 ± 0.02	0.92 ± 0.02	0.82 ± 0.02	0.76 ± 0.02	<0.001			
Values are mean ± 95% SE unless otherwise indicated. The p for trend is in comparison among classifications. Bold indicates the point of first significant change compared with previous classification of stenosis severity, namely the significant transition point.									
Abbreviations as in Table 1.									

Figura 24 - Tabela de comparação entre IFR, Pd/Pa, FFR e CFR

Fonte: Lee e colaboradores, JACC, 2017, V70, N17:2114-2123 (74)

O desfecho principal foi a incidência de morte, IAM no vaso alvo, ou revascularização de urgência no vaso alvo em seguimento clínico de 2 anos. Foram analisados 375 pacientes com lesões deferidas.

A correlação entre IFR e Pd/Pa foi linear e atingiu 97% ($r = 0,97$), os valores médios de IFR 0.94 ± 0.10 e de Pd/Pa 0.96 ± 0.07 . O diâmetro médio de estenose foi de 44%, e a maioria dos pacientes tinha o quadro clínico de angina estável.

Tanto Pd/Pa como IFR mostraram boa correlação com a severidade do grau de estenose, e uma associação similar para o risco de desfechos, conforme o IFR ≤ 0.89 (Risco de evento 7,5%) ou Pd/Pa ≤ 0.91 (risco de evento 8,7%), e um risco estimado muito menor com valores acima do limiar (1,6% e 1,5 %, respectivamente). Porém estatisticamente significativo apenas para revascularização de urgência do vaso alvo.

2.7- DIASTOLIC HYPEREMIA-FREE RATIO (DFR)

Ante a progressiva expansão dos trabalhos científicos com IFR como método de avaliação fisiológica, os demais fabricantes de equipamentos para fisiologia intravascular desenvolveram, além do tradicional Pd/Pa (disponível independente de fabricante), variações de índices de repouso com a mesma capacidade. Dentre estes estão o DFR (*Diastolic Hyperemia-Free Ratio, Boston Scientific, USA*) e o RFR (*Resting Full Cycle ratio, Abbott Vascular, USA*).

Em um primeiro estudo a comparar o IFR com várias outras alternativas de mensuração dentro do período diastólico (DPR- *Diastolic Pressure Rate*), van't Veer e colaboradores analisaram retrospectivamente 197 pacientes e 257 lesões do estudo ADVISE, e encontraram uma correlação de Pearson entre todos estes índices diastólicos em repouso e o IFR (independente de qual intervalo diastólico escolhido ou se em toda a diástole) > 99%. Curvas ROC e área abaixo da curva > 99% em comparação com o índice IFR também foi observada para todas as variações de intervalos diastólicos (76).

DFR usa a Pd/Pa média calculada durante 5 batimentos ou ciclos cardíacos, no período diastólico compreendido entre o momento em que a curva de pressão arterial está em curva negativa e abaixo da pressão arterial média, com o mesmo valor de corte de 0.89 (figura 25). A vantagem (em relação ao IFR) seria não necessitar identificar a incisura dicrótica, que pode ser tecnicamente difícil em alguns traçados.

Em uma análise retrospectiva de 883 pacientes dos estudos CONTRAST e VERIFY II, a mensuração de DFR mostrou-se numericamente equivalente ao IFR em 893 lesões (diferença média de - 0,006, com uma correlação $R^2 = 0,99$) e acurácia de 97,8% (77).

RFR (*Resting Full Cycle Ratio*) identifica e utiliza o ponto de diferença máxima observada entre a Pd/Pa durante o ciclo cardíaco inteiro, também no intervalo de 5 ciclos cardíacos, com o mesmo valor de corte de 0.89 como o IFR e DFR. Em um estudo retrospectivo analisando a curva ROC comparando com o FFR ≤ 0.80 , o RFR correlacionou-se altamente com o IFR ($R^2 = 0,985$), com alta equivalência (diferença média -0,002). Neste estudo, o ponto de mensuração do RFR estava na diástole em 88% dos casos, e tanto o RFR como o IFR tiveram uma correlação apenas regular com o FFR ($R^2 = 0,55$ e $0,54$, respectivamente) (78).

Em outro estudo, analisando lesões deferidas, ou seja, tratadas clinicamente, cujos índices IFR, DFR e RFR ≤ 0.89 foram retrospectivamente calculados, todos os índices mostraram significativa maior incidência do desfecho composto primário (morte ou revascularização da artéria alvo) (79).

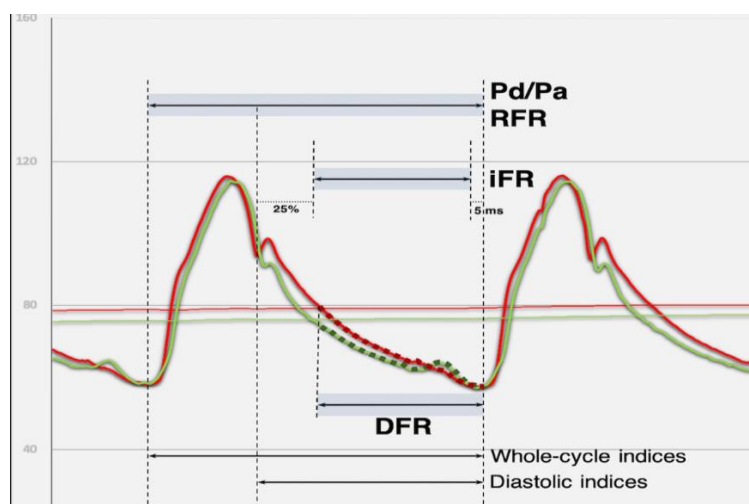


Figura 25 - Diagrama comparativo entre os métodos de mensuração fisiológica em repouso Pd/Pa, IFR, DFR

Fonte: M Michail e colaboradores- Non-Hyperemic Pressure Ratios to Guide percutaneous Intervention- Open Heart 2020, n. 7, e 001308.

3 OBJETIVOS

3.1 PRIMÁRIO

Correlacionar os quatro índices disponíveis em nosso laboratório para avaliação fisiológica de isquemia em lesões ateroscleróticas intermediárias: Pd/Pa (repouso), IFR ou DFR (repouso), contraste-FFR (hiperemia parcial com contraste), e FFR (hiperemia máxima com adenosina intra coronariana), este último o padrão referência para a comparação, (e norteador da conduta a seguir em caso de discordância).

3.2 SECUNDÁRIOS

- Avaliar a correlação entre os métodos principais de repouso e hiperemia (IFR/ e FFR) em condições como grande área de miocárdio sob risco, como lesões proximais das grandes artérias epicárdicas;
- Avaliar a correlação IFR/FFR na presença de variáveis clínicas qualitativas, como diabetes, angina estável, síndrome coronariana aguda recente, fibrilação atrial; e demográficas, como gênero e idade;
- Avaliar a correlação IFR/FFR conforme características angiográficas (lesão focal versus difusa, lesão ostial, lesões em série, restenose);
- Avaliar a segurança do uso intra coronário de adenosina (sintomas presentes vs ausentes, bradicardia prolongada ou assistolia, taqui ou bradi-arritmias);

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, diagnóstico, empregando os 4 índices de avaliação fisiológica invasiva disponíveis na Hemodinâmica do INC (Pd/Pa, IFR ou DFR, contraste-FFR e FFR com adenosina em bôlus intra coronariano) para definição de isquemia, com FFR como padrão ouro.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- . Idade maior que 18 anos
- . Aterosclerose coronariana com lesão intermediária (angiografia quantitativa coronária (QCA) entre 40-80% ou 30-60% no caso de tronco de coronária esquerda) em uma ou mais artérias epicárdicas principais ou ramo secundário de significativa importância (diâmetro maior que 2,3 mm e considerável área miocárdica de suprimento*), associada a angina estável, isquemia silenciosa ou avaliação após SCA em território não envolvido pela SCA.

(*) equivalente a uma região miocárdica específica,

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- . Alergia a contraste iodado;
- . Pacientes com contraindicação ao uso de adenosina (Asma, DPOC);
- . Isquemia refratária¹ ou instabilidade hemodinâmica² (dor precordial frequente apesar de medicação plena - nitrato/beta bloqueador ou bloqueador de cálcio¹); hipotensão persistente (PA sistólica < 90 mmHg²);
- . Arritmias de base com frequência descontrolada, ou Bloqueio Atrio-ventricular avançado;
- . Insuficiência Renal crônica em tratamento conservador (creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl);
- . Lesão em Ponte de safena;
- . Disfunção sistólica acentuada (FE < 30%) ou hipertrofia ventricular importante por método de imagem;
- . Doença oro-valvular importante concomitante;
- . Lesões em artérias com ponte miocárdica (constricção sistólica dinâmica por passagem intra miocárdica de um segmento da artéria estudada);

4.4 FLUXOGRAMA

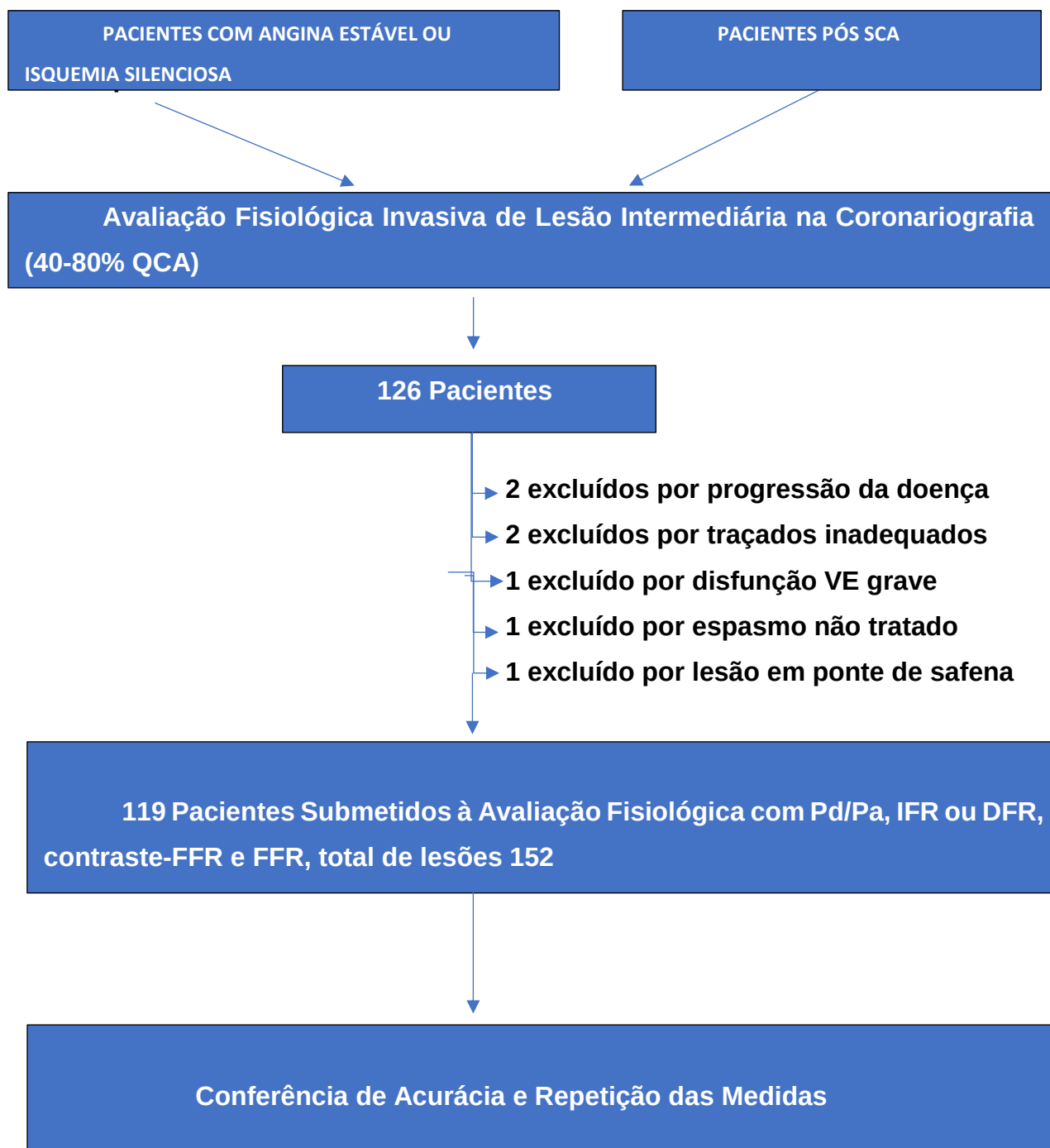


Figura 26 – Fluxograma

- QCA- Angiografia quantitativa realizada no Angiógrafo

Fonte: Própria

4.5 DETALHAMENTO DO FLUXOGRAMA

O Instituto Nacional de Cardiologia, sendo um hospital quaternário, é referência no Estado para a alta complexidade cardiovascular. Assim, recebe pacientes de outras instituições públicas, sejam hospitais, centros de atendimento clínico ou Unidades de Pronto Atendimento. Os pacientes para este estudo constituíram pacientes ambulatoriais ou pacientes em SCA direcionados para o laboratório de Hemodinâmica do INC.

Os casos ambulatoriais, originados do INC e outras instituições, passaram pela avaliação da cardiologia clínica da Hemodinâmica, sendo então indicada a avaliação fisiológica invasiva em acordo com a cardiologia intervencionista.

Os casos de doença aguda foram tratados percutaneamente em sua grande maioria, sendo indicada a avaliação fisiológica invasiva estadiada (em um segundo tempo), das lesões intermediárias envolvendo territórios miocárdicos distintos à artéria envolvida na SCA.

Finalmente, casos controversos de SCA, em que não se definiu a lesão culpada, e casos internados oriundos do próprio INC, com dúvidas quanto a utilidade da revascularização percutânea ou cirúrgica, foram também avaliados.

Em caso de IAM com supra desnível de segmento ST, o intervalo entre o evento agudo e o estudo de outro território foi não inferior a 72 horas; para o IAM sem supra desnível de segmento ST, não houve limite cronológico pré-definido, uma vez que é uma síndrome com níveis muito variáveis de acometimento miocárdico. Porém o intervalo médio entre o procedimento index na SCA SSST e a avaliação fisiológica das outras artérias ocorreu entre 0 a 5 dias.

Cabe ressaltar que a captação de pacientes foi muito afetada pela pandemia de Covid 19, estendendo-se a dificuldade durante todo o ano de 2020 e a maior parte de 2021, com períodos de total interrupção de atendimento aos pacientes ambulatoriais, e brutal redução de atendimento ao paciente em SCA, visto a transformação de muitos leitos do INC em leitos específicos para a pandemia.

Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, os pacientes elegíveis foram submetidos a avaliação fisiológica intracoronariana, entre os anos de 2020 e 2022, com as seguintes condições clínicas:

- 1- Pacientes com queixas de angina pectoris estável ou isquemia silenciosa detectada em teste funcional, associadas a lesões ateroscleróticas intermediárias (40-80% por avaliação visual),
- 2- Pacientes com síndrome coronariana aguda em que se detectou, na coronariografia, lesão intermediária em outro território na maioria dos casos, ou minoritariamente, o possível vaso culpado em casos de angina instável.

Os pacientes eletivos foram orientados a interromper o uso de produtos com cafeína por no mínimo 12 horas. Essa orientação não pôde ser comprovada quando o paciente veio de outro hospital após SCA recente.

Do total de 126 pacientes elegíveis, 7 foram afastados da casuística, pelas causas a seguir: duas pacientes por evolução da doença ao ponto de oclusão da artéria de interesse entre o cateterismo diagnóstico e a avaliação fisiológica, dois pacientes por traçados de avaliação funcional inadequados ou sem estabilidade hemodinâmica, uma paciente por lesão ostial em ponte de safena, erroneamente atribuída a coronária direita nativa, um paciente por disfunção sistólica grave com FE < 30%, e uma paciente por espasmo difuso não corrigido durante as mensurações, restando 119 pacientes.

4.6 ANGIOGRAFIA

A angiografia quantitativa (*Quantitative Coronary Angiography*, QCA), utilizando o software específico para QCA inerente ao angiógrafo Innova 3100, GE, USA, para definição do grau de estenose no momento da avaliação fisiológica, foi obtida após a administração de nitrato intra coronário, e considerando a melhor definição angiográfica entre duas projeções ortogonais, utilizando como referência o diâmetro do cateter guia com contraste.

Neste momento também foram definidas as características angiográficas, e a classificação do paciente em multi ou uni arterial.

4.7 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA INVASIVA

Foram utilizados os equipamentos de Avaliação Fisiológica Invasiva marca Volcano, USA, empregando o método diastólico IFR, com a guia *pressure wire* de sistema piezo-elétrico Verrata plus em 88 pacientes, e o equipamento da Boston Scientific, USA, com a guia *pressure wire* de fibra ótica Comet II, cujo método de avaliação fisiológica invasiva em repouso é o DFR, utilizando em ambos a mesma logística, isto é mensuração em sequência dos índices Pd/Pa, IFR ou DFR, c-FFR e FFR, conferência de perda de acurácia e repetição das medidas na mesma ordem).

4.8 CRITÉRIOS TÉCNICOS DO USO DA GUIA PRESSÓRICA 0.014"

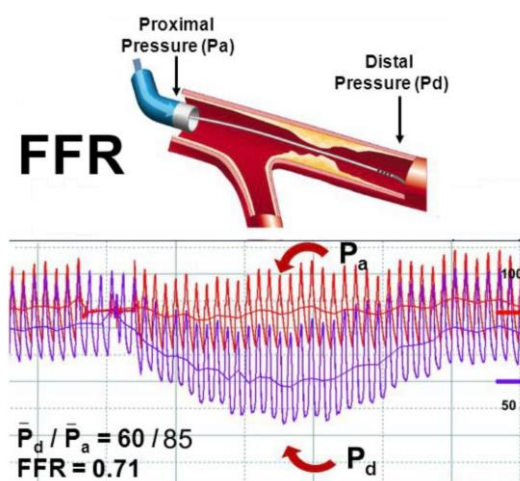


Figura 27 - Desenho de uma guia de avaliação fisiológica no interior de uma artéria com lesão aterosclerótica

Uma guia metálica muito fina (0.014" = 0.36 mm), contendo um sensor de pressão distal é introduzida no leito arterial coronariano, ultrapassando a lesão aterosclerótica, e sendo posicionada no leito distal; sob hiperemia máxima com adenosina, esta pressão distal (Pd) é relacionada com a pressão proximal (pressão aórtica mensurada na ponta do cateter guia (Pa), fornecendo o valor fracionado FFR que, na ausência de lesão obstrutiva, é igual a 1). Imagem ilustrativa,

Fonte: De Bruyne e colaboradores, Circulation 2002: 104:2003

Primeiramente, fazia-se a checagem da altura do nível zero do transdutor a 5 cm do manúbrio esternal ou a nível da linha axilar média, e o sistema preenchido com

solução salina, eliminando totalmente a presença de ar. Com a abertura do transdutor para o ar ambiente, a pressão aórtica tem o nível zero mmHg definido.

Na guia coronariana filamentar de diâmetro 0.014 polegadas (“), equivalente a 0,36 mm, o sensor pressórico se encontra a 3 cm da ponta distal, na junção entre a parte mais radiopaca distal maleável e a parte menos radiopaca proximal.

Antes da passagem da guia 0.014” no leito coronariano, a mesma é colocada sob uma superfície plana, recebe um flush de solução salina, e é ativada pelo console central, fornecendo uma mensagem pronto para uso. A seguir, ela é avançada por dentro do cateter guia de diâmetro 6 F, a este ponto já encunhado na respectiva artéria coronária a ser estudada, cujo lúmen recebeu há pouco vasodilatador epicárdico (em geral, 100 microgramas de nitroglicerina). Nesse momento, a pressão arterial sistólica é registrada, estando em geral acima de 100 mmHg. Não raro, foi necessário reposição volêmica para atingir uma estabilidade maior da pressão arterial, antes do início das medidas fisiológicas.

Através do cateter guia, a guia 0.014” é avançada no leito coronário por pouco mais de 3 cm, o suficiente para o sensor pressórico próximo à sua extremidade ultrapassar o limite distal do cateter guia por 1-3 milímetros. Nesse momento, o passador do guia 0.014” é retirado do adaptador Y (válvula Tuohy- Borst), a mesma é cuidadosamente fechada (sem pressão excessiva), um flush de solução salina é repetido e as pressões distal da guia e proximal da aorta (na ponta do cateter guia) são equalizadas em alguns segundos, tornando as duas curvas pressóricas superpostas no monitor, e com uma média basal da relação entre as duas igual a 1, isto é, $P_d/P_a = 1$) (Figura 27).

Alternativamente, em casos de lesões ostiais ou muito proximais, a equalização das duas pressões é feita na aorta. Aguarda-se a estabilização da situação de repouso.

Para as mensurações de FFR, nós escolhemos utilizar a via intra coronária em detrimento da via intravenosa contínua, pois sendo o estudo comparativo entre as métricas, o valor estático da guia pressórica na mesma posição distal seria utilizado para todas as medidas, portanto colocando a realização de recuo pressórico em segundo plano ou até mesmo omitindo-a, e antevendo uma realização do procedimento de forma mais ágil e com menor custo.

A guia 0.014” pressórica foi avançada a um ponto distal à lesão, preferencialmente no terço distal da mesma, em uma área em que o transdutor não

ficou sujeito a tortuosidades e nem a uma brusca redução de diâmetro luminal e, após aproximadamente 10 segundos (ou 2 minutos após a última administração de solução salina ou contraste), foram realizadas as mensurações em repouso (Pd/Pa e IFR ou DFR), e depois as mensurações de hiperemia (contraste-FFR e 2 minutos após FFR com adenosina intra coronariana em bôlus). Neste ponto, especialmente nos casos em que a ultrapassagem da guia 0.014” foi mais desafiadora, aguardou-se 2 minutos e repetiram-se as medidas.

Na maioria dos casos, porém, ao término do primeiro set de medidas, a guia 0.014” foi recuada até próximo ao cateter guia e foi conferida a acurácia das duas pressões, devendo o valor encontrado estar igual a 1 ± 0.02 . Se detectada uma perda de acurácia maior ou igual a 0.03 (denominado drift, em inglês), as medidas eram invalidadas e o processo reiniciado.

A guia 0.014” foi então re avançada até a mesma posição e uma nova sequência de medidas, na mesma ordem e rigor, obtidas.

A dosagem de adenosina intra coronariana utilizada foi 150-200 microgramas na coronária esquerda e 50-100 microgramas na coronária direita, de acordo com evidências científicas prévias (88,89).

Em nosso estudo, o contraste foi utilizado 6-8 ml de contraste iopamidol.

4.9 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

A análise descritiva apresentou na forma de tabelas os dados observados, expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas para dados numéricos e pela frequência e porcentagem para dados categóricos.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

- a fidedignidade dos marcadores (PD/PA, c-FFR, IFR, DFR e IFR ou DFR) com FFR em escala contínua foi avaliada pelo *coeficiente de correlação intraclass* (ICC) com modelo misto de duas vias (*two-way mixed*), variabilidade individual pela concordância absoluta (*absolute agreement*) e confiabilidade de um marcador individual (*single measure*) e também pela *técnica de Bland-Altman*. O *coeficiente de correlação de Spearman* foi usado para medir a força da associação entre os marcadores com FFR, considerando a distribuição não Gaussiana.

Posteriormente, determinou-se:

- a acurácia dos marcadores para $\text{FFR} \leq 0.80$, analisada pela área da *curva ROC (receiver operator characteristic)* e a identificação dos respectivos pontos de corte ótimos na amostra total (*cut-off*); e
- a relação das características da artéria comprometida com a discordância segundo o IFR ou DFR (≤ 0.89) em relação ao FFR (≤ 0.80) foi analisada pelo *teste de Mann-Whitney* para dados numéricos e pelo teste de *qui-quadrado* (χ^2) ou *exato de Fisher* para dados categóricos.

Foi realizada uma análise prévia para verificar a normalidade das variáveis. Para tal, foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk* juntamente com a análise gráfica dos histogramas. Uma vez que as variáveis não apresentaram distribuição Gaussiana foram utilizados testes não paramétricos. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SPSS versão 26.

A análise da concordância entre os índices foi realizada pelo coeficiente de correlação intraclasse (*intraclass correlation coefficient* - ICC), e também sob o ponto de vista gráfico pela técnica de Bland-Altman, que avalia a dispersão das diferenças entre os índices em relação ao seu respectivo valor médio. Através da amplitude dos Intervalos de Concordância analisamos a qualidade da concordância, e procuramos identificar comportamentos sistemáticos das diferenças ou “vieses”, que pudessem sugerir uma subestimação ou superestimação entre os índices.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA EM ESTUDO

No total, 152 avaliações fisiológicas para isquemia foram realizadas. Dos pacientes desta pesquisa, 67% eram do sexo masculino. Na história patológica pregressa, 77% relataram hipertensão arterial sistêmica, 58% dislipidemia, 30% diabetes mellitus. Na história social, 30 % dos pacientes relataram tabagismo. O quadro clínico predominante foi angina estável, sintoma presente em 62% dos pacientes. A avaliação após síndrome coronariana aguda ocorreu em 38% dos pacientes, sendo este percentual semelhante independente do gênero (tabela I).

Conforme mencionado, tivemos uma boa representatividade de pacientes do sexo feminino (33%), o que nem sempre é o caso em vários estudos (apenas 15% de pacientes de sexo feminino nos estudos ADVISE II e 22,5% no estudo DEFINE FLAIR), diabéticos (30%) e pacientes que tiveram um quadro recente de síndrome coronariana aguda (38%), cuja avaliação fisiológica auxiliou na definição de prognóstico das lesões não envolvidas no evento agudo.

Relação Pd/Pa média no ciclo inteiro, contraste-FFR, e FFR com adenosina intra coronariana foram utilizados em todos os pacientes (119 pacientes, 152 artérias). A avaliação fisiológica invasiva utilizou, como método de repouso diastólico, o IFR em 88 pacientes (113 avaliações), enquanto 31 pacientes utilizaram DFR (39 avaliações).

A artéria mais avaliada foi a Descendente anterior em 89 pacientes (DA - 58,6%), ou o seu ramo diagonal em 5 pacientes (DI - 3,3%). A artéria circunflexa foi avaliada em 24 pacientes (CX - 15,8%), ou seu ramo marginal esquerdo em adicionais 9 pacientes (ME - 5,9%). A artéria coronária direita foi estudada em 20 pacientes (CD- 13,2%), ou o seu ramo descendente posterior em 2 pacientes (DP - 1,3%). O tronco de coronária esquerda associado ou não a lesão ostial de artéria descendente anterior, foi estudado em 4 pacientes (TCE - 2,6%) (figura 29).

O diâmetro arterial de referência médio foi 2,9 mm e o percentual de estenose médio 51% (tabela II).

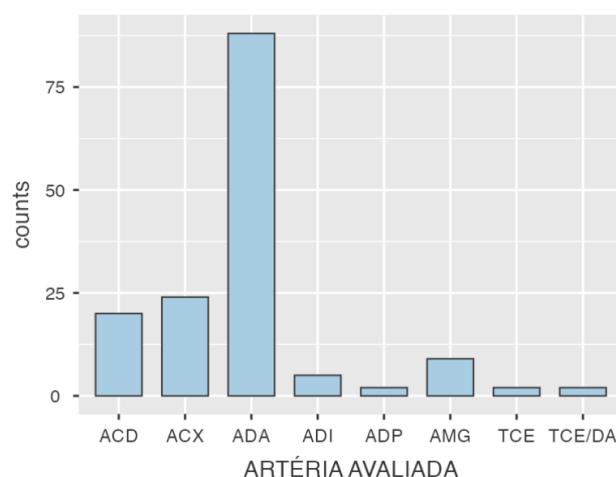


Figura 28 - Percentual das artérias estudadas na amostra

O FFR (menor ou igual 0.80) foi positivo em 60% das artérias estudadas (92 em 152 avaliações), contraste-FFR (menor ou igual a 0.83) em aproximadamente 55% das artérias estudadas (83 em 152 avaliações), Pd/Pa (menor ou igual a 0.91) em 37% (57 em 152 avaliações), IFR (menor ou igual a 0.89) foi positivo em 43% das avaliações com este método (49 de 114 avaliações), e DFR (menor ou igual 0.89) foi positivo em 42 % das avaliações com este método (16 em 38). Se considerarmos IFR e DFR conjuntamente, 65 pacientes mostraram positividade (42,7%).

A discordância entre os dois principais métodos cientificamente aceitos, FFR e IFR ocorreu em 27 das 113 avaliações, ou 23,8 % dos casos. A ampla maioria destes teve a discordância FFR + / IFR - (23 avaliações ou 20 % dos casos). Os casos em que a discordância envolveu FFR menor que 0.75 incluíram reestenose ostial de ACX, lesões ostiais nativas, lesões em série em ADA e lesões em série de ACD.

Em outras 5 avaliações, a discordância foi IFR + / FFR -, sendo que em 3 destas, o c-FFR foi positivo, ou seja, menor que 0.83.

Dentre os casos que realizaram como método diastólico principal de repouso o DFR, a discordância ocorreu em 9 de 39 avaliações, ou seja, 23,1 % dos casos, sendo que em 8 destas o resultado foi FFR +/- DFR - (21% dos casos), e apenas 1 caso DFR + / FFR -. Desses 8 casos FFR + / DFR -, em 2 deles o FFR mostrou valores menores que 0.75, sendo um caso de reestenose difusa de coronária direita (FFR 0.73 no recuo) e um caso de artéria Descendente anterior com lesão focal em paciente com fibrilação atrial (FFR 0.73).

Considerando todos os 152 casos, em 5 avaliações discordantes (3,2%), o FFR foi igual ou menor 0.75 (0.71 - 0.75). Nas demais 26 avaliações discordantes FFR + / IFR - (17%), os valores de FFR mantiveram-se entre 0.76 e 0.80.

Na nossa casuística, a discordância entre os principais métodos ocorreu em 9 de 41 avaliações no sexo feminino (22%), e 25 dos 111 casos no sexo masculino (22%). A idade dos casos discordantes variou entre 44 e 79 anos, com média 60 anos.

Diabetes esteve presente em 35 % dos casos de discordância, e lesões em série em 20% dos casos. O grau de estenose entre os casos discordantes variou de 40-80%, com média 51%. As lesões envolveram restenose em 17,6% dos casos. Fibrilação atrial esteve presente em apenas 4 dos 118 casos, sendo efetuadas 6 avaliações fisiológicas. Nas 4 avaliações em que o FFR foi positivo em pacientes com fibrilação atrial, observou-se discordância com os índices diastólicos de repouso.

Numericamente, como era esperado, a artéria mais envolvida em discordância foi a Descendente anterior, em 19 dos 89 pacientes (21%), seguida da artéria circunflexa em 6 dos 24 casos (25%), artéria marginal esquerda de circunflexa em 2 dos 9 casos (22%), artéria coronária direita em 4 dos 20 pacientes (20%), artéria diagonal em 1 caso dos 5 pacientes (20%), artéria descendente posterior em 1 caso, e tronco de coronária esquerda em 1 caso. Percentualmente, como se observa, a discordância foi semelhante entre as principais artérias.

A distribuição das lesões discordantes foi: ostial em 8 pacientes (23,5%), proximal em 11 (32,4%), e medial em 15 (44,1%).

Apesar de 32 dos 119 pacientes (27%) terem realizado avaliação fisiológica multi-arterial, nenhum paciente manifestou discordância em dois territórios simultaneamente, embora tenham ocorrido vários casos com isquemia detectada pela avaliação fisiológica invasiva em mais de uma artéria (e consequentemente área do miocárdio).

Em aproximadamente 25 % dos casos, angioplastia direta concomitante de uma outra artéria, com lesão importante (estenose acima de 80%), foi realizada sem estudo fisiológico. Os casos com FFR francamente positivo foram tratados por angioplastia no mesmo momento, ou programados para cirurgia conforme a orientação do *Heart Team*. Alguns casos com FFR de 0.80 foram conduzidos clinicamente, especialmente nos pacientes idosos com angioplastias que envolveriam intervenções de complexidade elevada, onde se considerou o risco/benefício.

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA

5.2.1 Caracterização da amostra dos pacientes

A tabela 1 fornece a descritiva de todas as variáveis demográficas/clínicas na amostra total. Os dados numéricos foram expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas, e os dados categóricos pela frequência (n) e porcentagem (%).

Tabela 1 - Descritiva das variáveis demográficas /clínicas na amostra total de pacientes

Variável	n	%
Idade (n = 119)		
média ± DP (anos)	62,9 ± 7,9	
Gênero		
Masculino	80	67,2
Feminino	39	32,8
IMC (n = 107)		
média ± DP (kg/m ²)	26,5 ± 4,1	
HAS		
	91	77,1
Dislipidemia		
	67	57,3
Diabetes Mellitus		
	36	31,0
Tabagismo		
	35	29,9
Variável	n	%
Fibrilação atrial		
	4	3,4
IAM prévio		
	49	41,5
CCS Classe I ou II (Angina Estável)		
	74	55,4
Angina instável		
	13	10,9
Avaliação pós SCA		
	44	37,0
Isquemia Silenciosa		
	9	7,6

IMC: Índice de massa corporal; HAS -Hipertensão arterial sistêmica

5.2.2 Caracterização angiográfica das artérias

A tabela 2 fornece a descritiva das características angiográficas das 152 artérias, na amostra total. Os dados foram expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas, e os dados categóricos pela frequência (n) e porcentagem (%).

Tabela 2 - Caracterização angiográfica da amostra total de artérias

Variável	n	%
Artéria estudada		
ADA	89	58,6
ACX	24	15,8
ACD	20	13,2
AMG	9	5,9
ADI	4	2,6
ADP	2	1,3
TCE/DA	4	2,6
Localização da lesão		
médio	60	39,5
proximal	77	50,7
ostio	15	9,9
% Estenose (n = 150)		
mediana (Q1 - Q3)	50 (45 - 58)	
Diâmetro Arterial Médio (n 146)		
mediana (Q1 - Q3)	2,9 (2,7 - 3,3)	
Lesão Focal (<15 mm)		
	71	48,0
Restenose		
	16	10,5
Lesões em Série		
	34	22,4

(ADA- artéria descendente anterior; ACX- artéria circunflexa; ACD- artéria coronária direita; AMG- artéria marginal; ADI- artéria diagonal; ADP- artéria descendente posterior; TCE/DA- Tronco de coronária esquerda/descendente anterior).

A tabela 3 detalha os índices conforme a mediana e intervalo inter quartílico, o percentual de positividade para isquemia do FFR e o percentual de discordância total

entre os índices de repouso principais (IFR /DFR) e o índice hiperêmico referência (FFR)

Tabela 3 - Descritiva dos Índices na amostra total das artérias

PD/PA (n = 152)	
mediana (Q1 - Q3)	0,92 (0,90 - 0,96)
c-FFR (n = 152)	
mediana (Q1 - Q3)	0,83 (0,78 - 0,88)
IFR (n = 113)	
mediana (Q1 - Q3)	0,91 (0,87 - 0,96)
DFR (n = 39)	
mediana (Q1 - Q3)	0,91 (0,86 - 0,96)
IFR ou DFR (n = 152)	
mediana (Q1 - Q3)	0,91 (0,87 - 0,96)
FFR (n = 152)	
mediana (Q1 - Q3)	0,79 (0,75 - 0,85)
FFR ≤ 0,80 n (%)	
	94 61,8
Discordância IFR ou DFR n (%)	
	36 23,7

:

O ANEXO A fornece a descritiva completa (média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartílico (Q1 – Q3), mínimo e máximo) das variáveis numéricas, em estudo, na amostra total.

O ANEXO B fornece as tabelas B1 e B2 com a descritiva completa (média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartílico (Q1 – Q3), mínimo e máximo) das variáveis numéricas por grupo discordantes e concordantes, respectivamente.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS QUANTO A DISTRIBUIÇÃO

Inicialmente, verificamos que as variáveis: percentual de estenose, diâmetro arterial médio e os marcadores não apresentaram distribuição normal segundo o teste

de *Shapiro-Wilk* ($p < 0,001$, todas) e análise gráfica do histograma segundo as propriedades da curva de Gauss. Sendo assim, as medidas mais adequadas para sumarização dos dados são pelos quartis (mediana, intervalo interquartílico (Q1–Q3)).

5.4 ANÁLISE DA FIDEDIGNIDADE DOS MARCADORES EM RELAÇÃO AO FFR NA AMOSTRA DAS ARTÉRIAS

5.4.1 Análise segundo o Coeficiente de Correlação Intraclass (ICC) e SPEARMAN

A análise inter marcadores foi efetuada pelo coeficiente de correlação intraclass (*intraclass correlation coefficient* - ICC) com modelo misto de duas vias (*two-way mixed*), variabilidade individual pela concordância absoluta (*absolute agreement*) e confiabilidade de um marcador individual (*single measure*).

A tabela 4 fornece o coeficiente de correlação intraclass (ICC), e de Spearman (r), com seu respectivo nível descritivo (p valor) para cada marcador em relação ao FFR na amostra total de artérias.

Tabela 4 - Coeficientes de correlação intraclass (ICC) e de Spearman (r) para os marcadores em relação a FFR.

Índice	n	concordância com FFR		correlação com FFR	
		ICC	p valor	r	p valor
PD/PA	152	0,37	< 0,0001	0,81	< 0,0001
c-FFR	152	0,89	< 0,0001	0,92	< 0,0001
IFR	113	0,60	< 0,0001	0,83	< 0,0001
DFR	39	0,39	< 0,0001	0,70	< 0,0001
IFR ou DFR	152	0,55	< 0,0001	0,79	< 0,0001

ICC: coeficiente de correlação intraclass para modelo misto de duas vias, concordância absoluta e confiabilidade individual. r : coeficiente de correlação de Spearman.

Verificou-se uma correlação significativa dos marcadores com o FFR ($p < 0,0001$, todos), porém de grau diferenciado. A correlação mais forte foi com o c-FFR

(ICC= 0,89), em seguida, com IFR isoladamente (ICC= 0,60), e depois com IFR ou DFR (ICC=0,55). A correlação mais fraca foi com PD/PA (ICC=0,37)

O coeficiente de Spearman apresentou grau forte de correlação ($r > 0,70$) para todos os marcadores, contudo, este coeficiente não é adequado para avaliar a fidedignidade de uma medida (80).

Através dos gráficos de dispersão, podemos dizer que. o marcador PD/PA apresentou uma relação menos linear que o IFR, e este menos linear que o c-FFR, segundo a curva polinomial ajustada (*curva em negrito*), que quanto mais encurvada, mais distante da reta de referência (*diagonal principal*) será. A Figura 29 fornece os respectivos gráficos de forma conjunta.

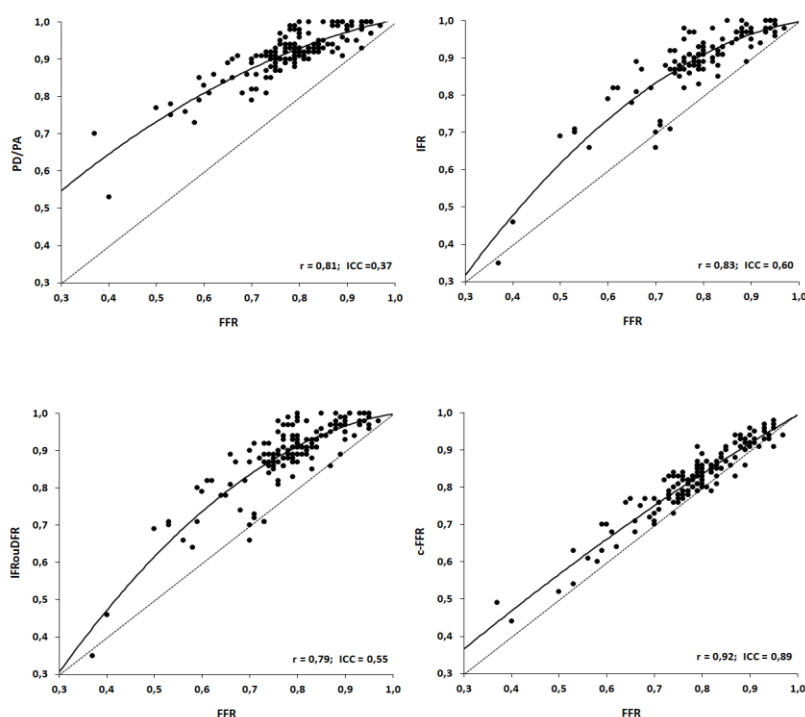


Figura 29 - Gráfico de dispersão de cada métrica frente ao FFR

5.4.2- Análise segundo a técnica de Bland-Altman

Analizamos a concordância pela técnica de Bland-Altman, sob o ponto de vista gráfico, avaliando a dispersão ou viés das diferenças entre os marcadores em relação ao seu respectivo valor médio.

A figura 30 fornece os gráficos de Bland-Altman dos marcadores Pd/Pa, c-FFR, IFR isolado e IFR ou DFR, respectivamente, com o FFR (padrão de referência), de forma conjunta.

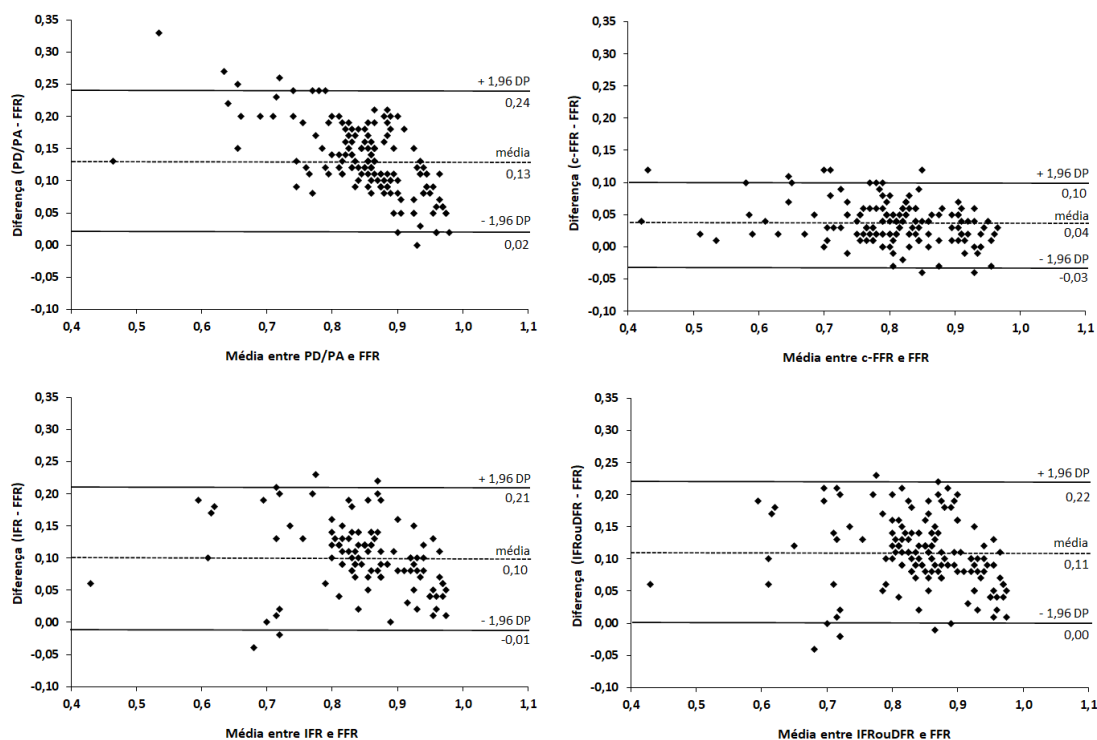


Figura 30 - Comparativo dos Gráficos de Bland-Altman

A concordância entre os diferentes métodos com o FFR ficou muito evidente no teste Bland-Altman: Em uma análise perceptiva dos gráficos, observou-se os seguintes pontos:

O índice c-FFR foi o que apresentou limites de concordância bastante estreitos e ótima distribuição aleatória das diferenças ao longo dos respectivos valores médios (*ausência de vieses*).

Os índices de repouso Pd/Pa, IFR ou DFR apresentaram diferenças predominantemente positivas, o que sugere uma superestimação em relação ao FFR (*um achado já esperado*); os Intervalos de Concordância foram relativamente estreitos, com uma variabilidade ($\pm 1,96$ DP), em torno, de 0,11, em relação à média;

O índice PD/PA apresentou um viés de superestimação para valores baixos (< 0.75), e uma menor superestimação para valores altos (> 0.90);

O índice IFR isolado ou a combinação IFR ou DFR apresentaram uma distribuição aleatória das diferenças ao longo dos respectivos valores médios (ausência de vieses).

5.5 ACURÁCIA DOS MARCADORES EM RELAÇÃO AO FFR ≤ 0.80

Analizamos a acurácia dos demais para $\text{FFR} \leq 0.80$, identificando os respectivos pontos de corte ótimos (*“cut-off”*), na amostra em estudo.

A acurácia global de um teste pode ser descrita como a área sob a curva ROC (*receiver operator characteristic*). Além disso, pode-se identificar o ponto de corte do marcador que melhor discrimina $\text{FFR} \leq 0.80$.

A figura 31 ilustra as curvas ROC dos marcadores PD/PA, c-FFR e IFR ou DFR para discriminar $\text{FFR} \leq 0.80$, com sua respectiva área e nível descritivo (*p valor*).

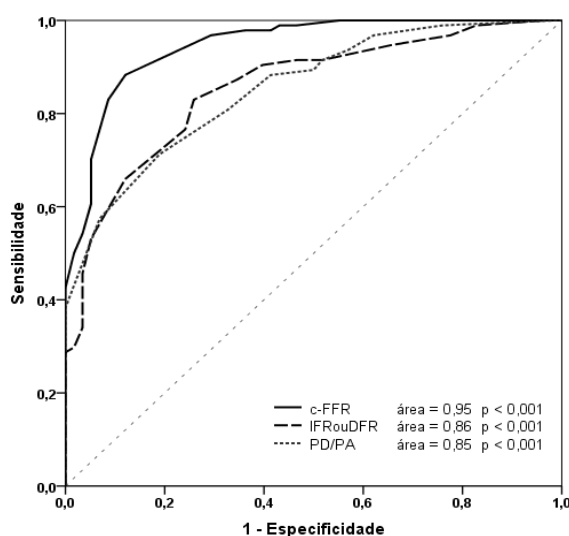


Figura 31 - Curva ROC dos Índices Pd/Pa, IFRouDFR e c-FFR para $\text{FFR} \leq 0.80$ ($n = 152$).

A figura 32 ilustra a curva ROC do marcador IFR isolado ($n = 113$).

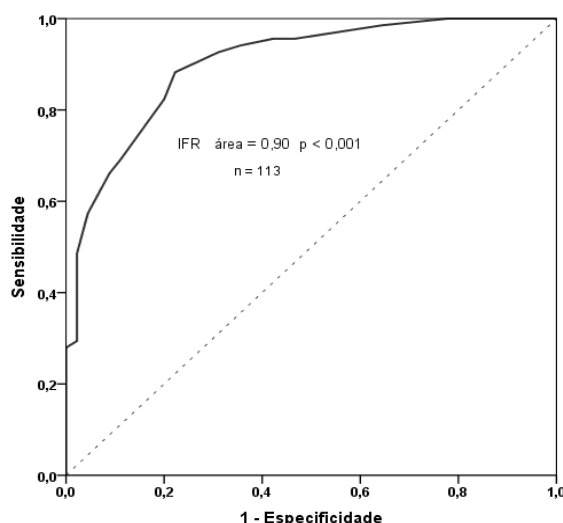


Figura 32 - Curva ROC do IFR isolado para $FFR \leq 0.80$

Como averiguado pelos gráficos Bland-Altman e curvas ROC em nossa casuística, a maior concordância entre os índices, utilizando o valor de corte do $FFR \leq 0.80$, foi entre os dois índices hiperêmicos, c- FFR e FFR .

O índice com melhor poder discriminatório foi o c- FFR com área abaixo da curva AUC de 0,95, em segundo, o IFR isolado com área de 0,90, em terceiro, o IFR ou DFR com área de 0,86 muito próxima do PD/PA com área de 0,85, e por último o DFR com área de 0,73, todos altamente significativos ($p < 0,001$) (Figura 34). Devemos considerar a grande diferença no tamanho da amostra dentre os índices (especialmente DFR) que influenciou no cálculo dos parâmetros obtidos.

A tabela 5 fornece as medidas de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), % de concordantes e de discordantes) para os pontos de corte ótimo dos índices segundo a curva ROC da amostra do estudo e segundo a referência da evidência científica do índice.

Tabela 5 - Medidas de acurácia dos marcadores para $\text{FFR} \leq 0.80$.

Índice	Fonte	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Concordância (%)	Discordância (%)
PD/PA $\leq 0,92$	ROC	152	71,3	81,0	85,9	63,5	75,0	25,0
PD/PA $\leq 0,91$	EB	152	57,4	93,1	93,1	57,4	71,1	28,9
c-FFR $\leq 0,84$	ROC	152	88,3	87,9	92,2	82,3	88,2	11,8
c-FFR $\leq 0,83$	EB	152	83,0	91,4	94,0	76,8	86,2	13,8
IFR $\leq 0,91$	ROC	113	82,4	80,0	86,2	75,0	81,4	18,6
IFR $\leq 0,92$	ROC	113	88,2	77,8	85,7	81,4	84,1	15,9
IFR $\leq 0,89$	EB	113	66,2	91,1	91,8	64,1	76,1	23,9
DFR $\leq 0,92$	ROC	39	69,2	61,5	78,3	50,0	66,7	33,3
DFR $\leq 0,89$	EB	39	53,8	84,6	87,5	47,8	64,1	35,9
IFRouDFR $\leq 0,92$	ROC	152	83,0	74,1	83,9	72,9	79,6	20,4
IFRouDFR $\leq 0,89$	EB	152	62,8	89,7	90,8	59,8	73,0	27,0

ROC: valor de corte ótimo para $\text{FFR} \leq 0,80$; EB: valor de corte baseado em evidência

Observou-se que o ponto ótimo, segundo a curva ROC, nesta amostra em estudo, para todos os índices foi de 0.92, exceto para c-FFR que foi de 0.84. O $\text{IFR} \leq 0.92$ apresentou medidas de acurácia mais consistentes (*ou melhores*) que para o valor $\text{IFR} \leq 0.89$, este o valor de corte cientificamente determinado.

A sensibilidade do IFR/DFR (≤ 0.89), na detecção de um $\text{FFR} \leq 0.80$, foi de 62,3%, e a especificidade 89,7%. O valor preditivo positivo (VPP), para o IFR/DFR ≤ 0.89 foi de 90,8%, e o valor preditivo negativo (VPN) 59,8%.

Comparativamente, na detecção de um $\text{FFR} \leq 0.80$, a sensibilidade do contraste-FFR (≤ 0.83) foi de 83,0%, a especificidade de 91,4%, VPP de 94,0% e VPN de 76,8%.

5.6 RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS/ ANGIOGRÁFICAS COM A DISCORDÂNCIA SEGUNDO IFR ou DFR EM RELAÇÃO AO FFR

Verificamos se existe diferença estatisticamente significativa nas características relacionadas da artéria comprometida entre os grupos: discordantes e concordantes. Das 152 artérias estudadas, 36 (23,6%) foram discordantes segundo IFR ou DFR em relação ao FFR (referência) e 113 (76,4%) foram concordantes. O ponto de corte

utilizado para classificação pelo IFR ou DFR foi de 0.89 e pelo índice referência FFR 0.80.

A tabela 6 fornece a descritiva das características da artéria comprometida segundo o grupo (discordante e concordantes) e o correspondente nível descritivo (*p* valor) do teste estatístico. Os dados numéricos foram expressos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3) e comparados pelo *teste de Mann-Whitney*. Já, os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e porcentagem (%) e comparados pelo *teste de χ^2* ou *exato de Fisher*.

Tabela 6- Característica da artéria comprometida segundo discordância pelo IFR ou DFR

Variável	Discordantes		Concordantes		p valor
	n	%	n	%	
Artéria estudada					
ADA/ADI	24	61,5	69	64,5	0,86
ACX/AMG	10	25,6	23	21,5	
ACD	5	12,8	15	14,0	
Localização da lesão					
médio	18	43,9	42	37,8	0,004
proximal	14	34,1	63	56,8	
ostio	9	22,0	6	5,4	
% estenose	(n = 41)		(n = 109)		0,33
mediana (Q1 - Q3)	50 (46 - 60)		50 (45 - 57)		
Diâmetro Arterial Referencial médio	(n = 40)		(n = 106)		0,26
mediana (Q1 - Q3)	2,9 (2,6 - 3,2)		2,9 (2,7 - 3,3)		
Lesão focal (<15 mm)	21	52,5	50	46,3	0,50
Restenose					
	8	19,5	8	7,2	0,033
Lesões série					
	10	24,4	24	21,6	0,71
Os dados numéricos foram expressos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3) e comparados pelo teste de Mann-Whitney. Já, os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e porcentagem (%) e comparados pelo teste de χ^2 ou exato de Fisher. ADA- artéria descendente anterior; ADI- artéria diagonal; ACX- artéria Circunflexa; AMG- artéria marginal esquerda; ACD- artéria coronária direita.					

Em nossa amostra, observou-se que:

Existe associação significativa entre a localização da lesão com a discordância ($p = 0,004$), onde a localização ostial foi significativamente mais frequente no grupo discordantes;

O grupo discordante apresentou proporção de reestenose significativamente maior que o grupo concordantes, com $p = 0,033$;

5.7 SEGURANÇA DO USO DE ADENOSINA INTRACORONARIANA PARA O FFR

A administração intracoronariana de adenosina, nas doses preconizadas, mostrou-se bastante segura, e resultou em sintomatologia de dispneia ou desconforto precordial em apenas 11 pacientes (9%) (81,82). Comparando com a incidência de sintomas verificada nos estudos clínicos em que a via intravenosa foi predominantemente utilizada, é uma redução muito importante (30,8% no estudo DEFINE-FLAIR (60)). Bradiarritmias significativas não foram observadas.

Apenas um paciente desenvolveu uma taquiarritmia, fibrilação atrial aguda, que vem revertida em 20 minutos com uma dose de 300 mg de amiodarona intravenosa, e não prejudicou a análise funcional invasiva.

Não ocorreram outras complicações.

6 DISCUSSÃO

A nossa amostra de pacientes foi semelhante, em termos de população, a dos principais estudos de FFR, considerando faixa etária e comorbidades, porém com um significativo percentual de pacientes do sexo feminino (algo que, como descrito, pode não estar presente em outras séries ou estudos, dadas particularidades epidemiológicas da doença aterosclerótica coronariana, conforme a região da população estudada).

Tivemos uma média de resultados positivos (valores médios inferiores ao limiar de isquemia), para todos os índices. Nesse sentido, difere de outros estudos comparativos, que utilizaram uma população de menor risco, com maior quantidade de pacientes assintomáticos, como nos dois estudos de prognóstico e não inferioridade do IFR, DEFINE-FLAIR e SWEDEHEART.

Analisando a coerência de nossos resultados, e utilizando como base o estudo CONTRAST, já descrito, onde 763 pacientes em 12 instituições tiveram a análise simultânea de Pd/Pa, IFR, c-FFR e FFR (73), como no nosso estudo, ao compararmos a população deste estudo com a de nossa amostra, as variáveis qualitativas são semelhantes, sendo a população da nossa casuística ligeiramente mais jovem (63 versus 67 anos), com um percentual maior de mulheres (33% versus 28%), maior percentual de SCA (37% versus 21%), e com resultados de mediana ligeiramente mais baixos (positivos para isquemia).

As semelhanças estão na metodologia empregada (avaliação das 4 métricas), na dose de adenosina IC (100-200 microgramas conforme a artéria), volume de contraste intracoronário (média 8 ml), percentual médio de estenose (51%) e mesmo resultados bastante comparáveis nas análises estatísticas de sensibilidade/especificidade (curva ROC/AUC).

Também comparamos as análises de concordância dos Índices IFR/FFR pelo teste de Bland-Altman, observando os gráficos de nossa amostra, com 113 avaliações, e do estudo multicêntrico RESOLVE.

Ressaltando que, nestes estudos multicêntricos, todas as análises de curvas e resultados foram efetuadas off line por um centro especializado independente, cego em relação a identificação dos pacientes, o que indiretamente também aumenta a credibilidade de nossos resultados.

A Figura 33 é uma análise lado a lado das curvas ROC e AUC de nossa amostra e do estudo multicêntrico CONTRAST, em relação ao $\text{FFR} \leq 0.80$.

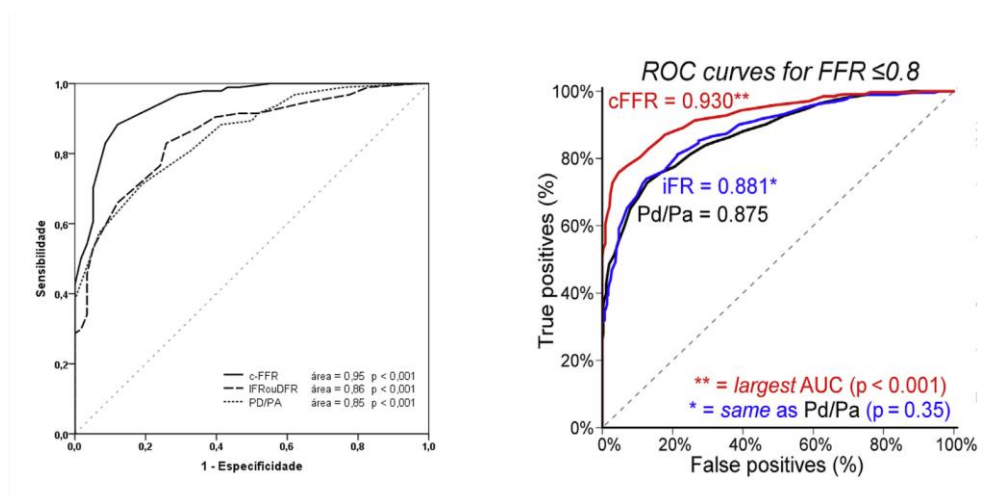


Figura 33 - Comparativo das curvas ROC e AUC do estudo atual (à esquerda), e do estudo CONTRAST

Fonte: Johnson e colaboradores, JACC Cardio. Interv, 2016, V 9, N 8: 757-767(73)

A Figura 34 é uma análise lado a lado dos gráficos Bland-Altman de nossa amostra e do estudo multicêntrico RESOLVE. Observar a semelhança da média de diferenças IFR/FFR e da amplitude de variação.

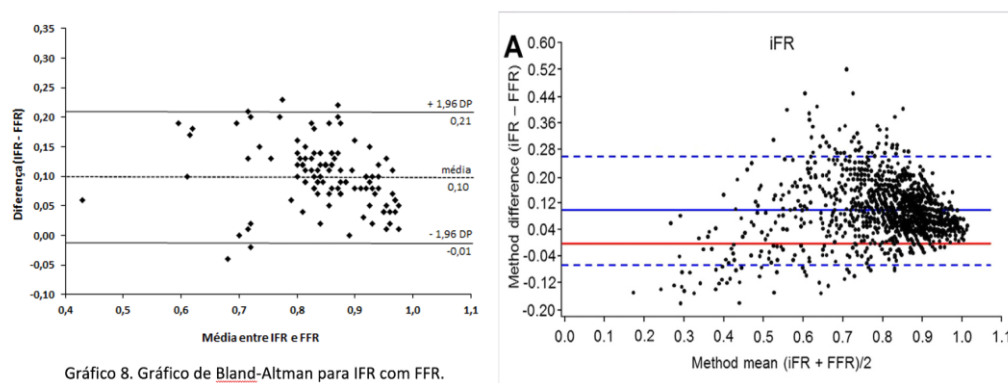


Figura 34 - Comparativo dos gráficos Bland-Altman do estudo atual (à esquerda) e do estudo RESOLVE.

Comparativo dos gráficos Bland-Altman entre os índices IFR e FFR de nossa amostra à esquerda (114 lesões) e a amostra do estudo RESOLVE à direita (1593 lesões), mostrando similaridade nos resultados.

Fonte: Jeremias e colaboradores, JACC, 2014, V 63, N 13:1253-1261(59)

Considerando os casos hiperemia/repouso discordantes, nossos resultados demonstraram, na grande maioria de casos discordantes, FFR positivo para isquemia (83% dos casos discordantes na nossa série), onde outras séries que analisaram discordância mostraram um predomínio não tão dominante de hiperemia positivo/repouso negativo.

Em um estudo multicêntrico realizado por Lee e colaboradores na Coreia do Sul, que incluiu 580 pacientes, o grupo discordante revelou 63 pacientes com FFR positivo / IFR negativo (10,9%), e 36 pacientes com FFR negativo / IFR positivo (6,2%), (81). Neste estudo, entretanto, em média mais de 82 % dos pacientes tinham angina estável, enquanto na nossa série existe um percentual de 38% de pacientes multiarteriais pós síndrome coronariana aguda, incluindo pacientes que abriram um quadro de angina de repouso ou progrediram de angina estável para instável, de até 11,7 %. Assim, comparativamente, nossa população teve maior complexidade e carga isquêmica (média de FFR 0.78, mediana, 0.79), com 61% de artérias com FFR positivo na nossa amostra versus 23% no estudo acima citado.

A Figura 35 mostra uma lesão intermediária justa ostial envolvendo grande área de miocárdio, na doença estável, com teste ergométrico positivo.



Figura 35 - Avaliação Fisiológica de paciente com lesão ostial e prova funcional.

Teste Ergométrico positivo por dor precordial e alteração ECG, em um paciente masculino, 55 anos e com angina estável. Existe discordância entre Pd/Pa / IFR negativos e c-FFR / FFR positivos.

Fonte: Acervo próprio da casuística

Também observamos menor sensibilidade dos métodos de repouso, seja PD/PA, IFR ou DFR, em detectar isquemia, em que pese resultados concomitantes de FFR em alguns casos, igual ou inferior a 0.75, em lesões proximais ou ostiais focais (incluindo bifurcação) nas artérias principais e grandes ramos. A Figura 36 mostra um caso de lesão focal proximal da artéria Descendente anterior, com estenose na angiografia quantitativa de 52%.

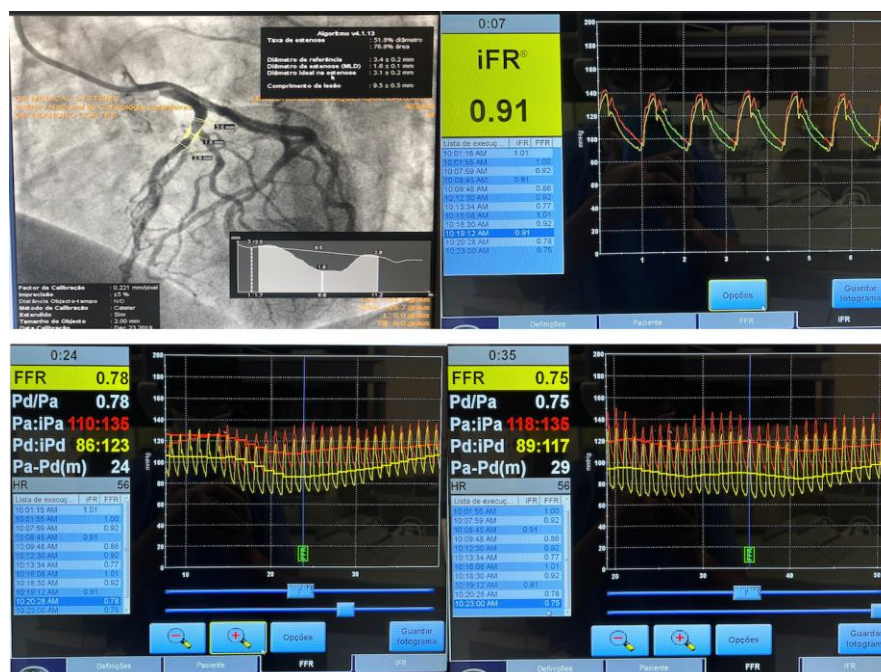


Figura 36 - Avaliação Fisiológica de paciente com angina estável e lesão focal proximal
Paciente com angina estável: discordância entre Pd/Pa / IFR negativos / c-FFR / FFR positivos.

Fonte: Acervo próprio da casuística

Kobayashi e colaboradores realizaram uma subanálise do estudo CONTRAST e encontraram uma maior sensibilidade do FFR em lesões de Tronco de coronária esquerda e lesões proximais de artéria Descendente anterior (82). Em nossa casuística, essa discordância entre índices hiperêmicos positivos e índices de repouso negativos envolveu lesões focais proximais na artéria Descendente anterior, mas o mesmo comportamento foi observado nas demais artérias principais, e em ramos secundários de importância funcional. A Figura 37 ilustra um caso de bifurcação verdadeira com lesão intermediária, em um paciente pós SCA, com a particularidade de ser uma variação anatômica que envolve praticamente toda a circulação restante para o ventrículo esquerdo.

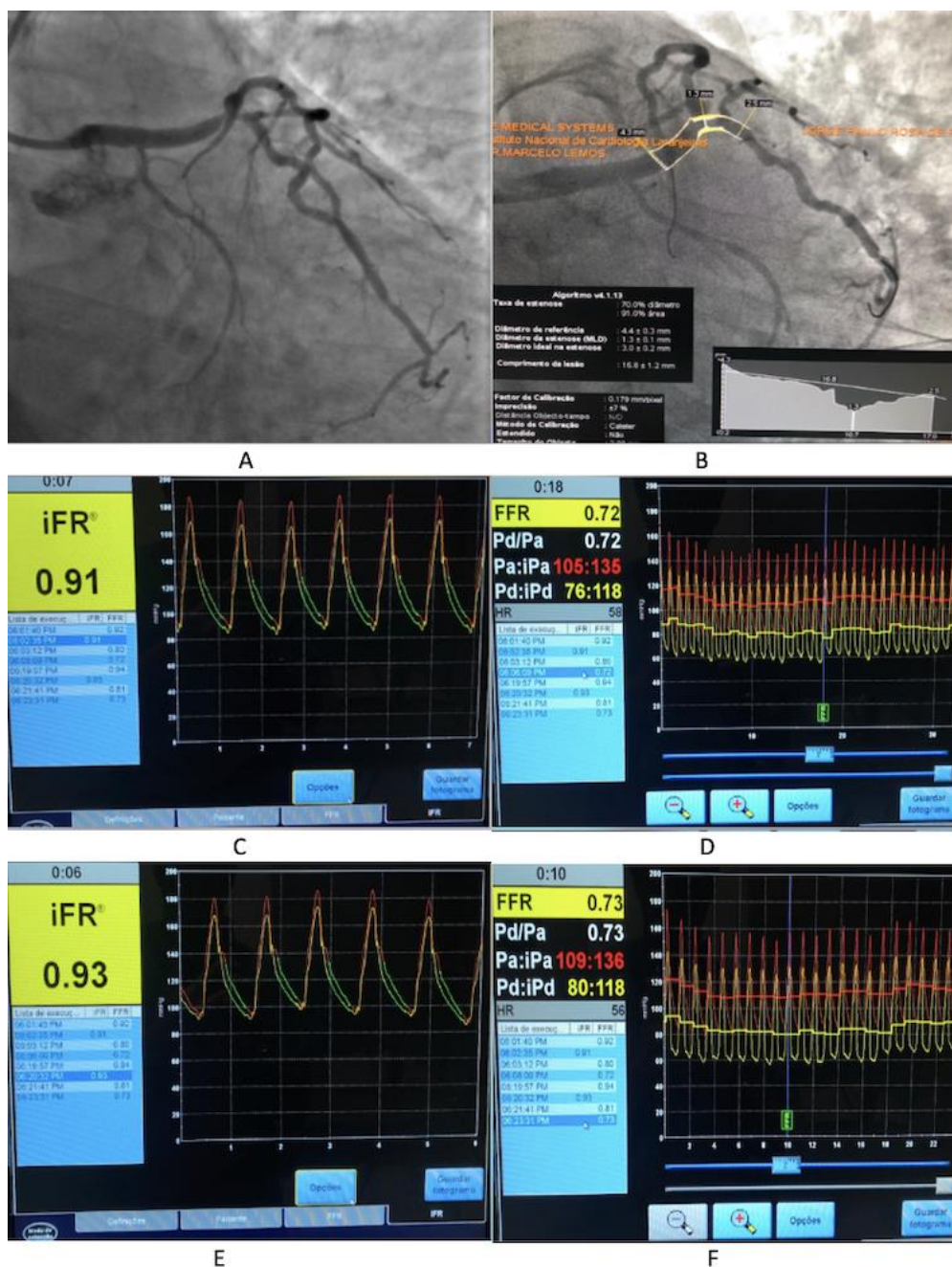


Figura 37 - Avaliação fisiológica de lesão de bifurcação Descendente anterior/Diagonal

Um paciente masculino de 56 anos referenciado para avaliação fisiológica de lesão na bifurcação Descendente anterior/ Diagonal (**A**, **B**), 4 semanas após um IAM inferior sem reperfusão na artéria coronária direita. Discordância IFR negativo / FFR positivo tanto na artéria DA (**C**, **D**), quanto na artéria DI (**E**, **F**).

Fonte: Acervo próprio da casuística

A Figura 38 ilustra um caso de lesão intermediária ostial em um ramo secundário de significativa importância funcional, em um paciente cuja lesão culpada da SCA era a lesão proximal da artéria Descendente anterior.

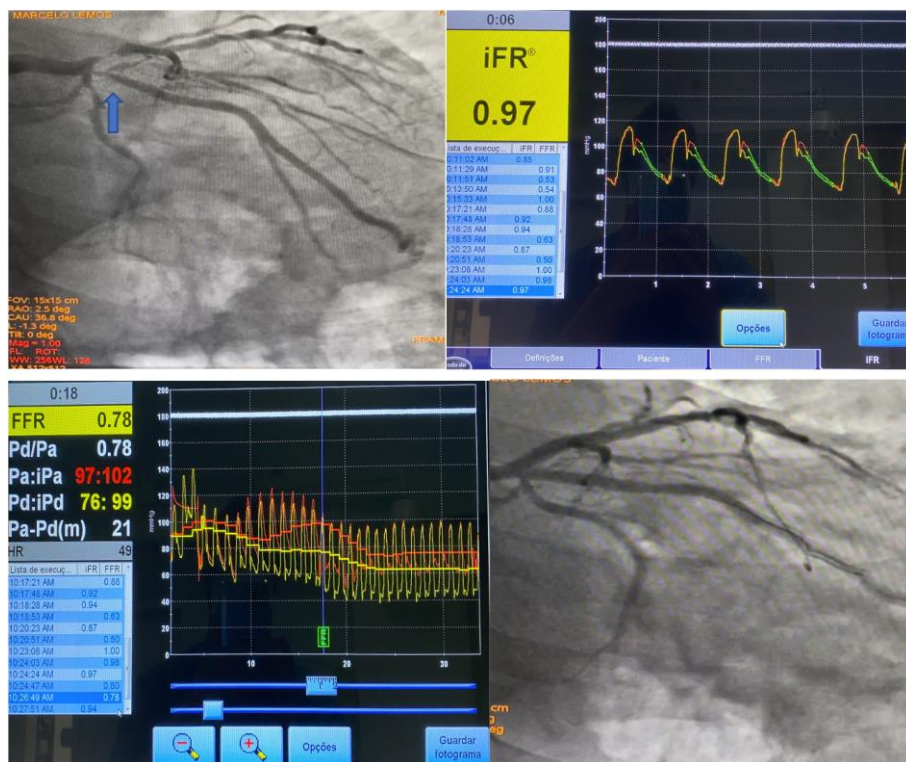


Figura 38 - Avaliação Fisiológica de um paciente jovem com lesão em óstio de ramo intermédio

Avaliação fisiológica de uma lesão ostial intermediária da artéria Diagonalis, associado a uma lesão proximal de 90% da artéria Descendente anterior, em um paciente de gênero masculino, 46 anos. Observar a discordância IFR (-) / FFR(+) no ramo Diagonalis. Na figura inferior direita, após a angioplastia das duas artérias.

Fonte: Acervo próprio da casuística

Este padrão de FFR positivo/ IFR negativo conforme o padrão de doença aterosclerótica focal foi estudado recentemente em um subgrupo do registro internacional e multicêntrico AJIP, publicado por Warisawa e colaboradores, onde foi feito a comparação entre FFR e IFR, com o registro do recuo pressórico do IFR, seguindo um protocolo de 0.5 - 1 mm/segundo (83).

Do total de 345 pacientes, com média de idade 64,4 anos e com 76% do gênero masculino, 154 pacientes ou 42,7% tiveram ambos os índices, FFR e IFR, positivos para isquemia ($FFR \leq 0.8$ e $IFR, \leq 0.89$), 127 pacientes (35,3%) tiveram ambos os índices negativos (acima de 0.8 e 0.89 respectivamente), e 22 % tiveram discordância dos índices (11,6% FFR positivo e IFR negativo, e 10,4% o contrário).

O padrão fisiológico da doença aterosclerótica foi o único fator que influenciou a discordância: o padrão de doença focal esteve presente em quase 60% dos casos

com discordância FFR positivo, ao passo que o padrão de doença difuso esteve presente em mais de 80% dos casos de discordância com IFR positivo.

Contudo, este registro fez uma análise retrospectiva, de forma que a aplicação do recuo pressórico pode ter sofrido com um viés de seleção de pacientes (para registro do recuo pressórico por IFR), além de incluir somente pacientes com angina estável, e com franco predomínio da artéria descendente anterior (81% dos casos). E concluindo, não existe um critério claro que define a doença focal versus difusa, ou seja, embora o salto abrupto no recuo pressórico seja comumente classificado como padrão focal e o incremento gradual como difuso, há diferenças de interpretação entre os pesquisadores.

Como descrito previamente, os testes estatísticos de comparação (tabela 6) mostraram associação significativa entre a localização da lesão ostial com a discordância ($p = 0,004$) (Figuras 37, 38), e o grupo discordantes apresentou proporção de restenose significativamente maior que o grupo concordantes ($p = 0,033$). A discordância hiperemia positivo/repouso negativo se manifestou também em todos os pacientes com fibrilação atrial, embora o número de pacientes com essa arritmia tenha sido muito limitado, apenas 4.

Considerando os 17 pacientes com avaliação para restenose (14% do total), 9 apresentaram discordância, sendo em 8 o padrão de discordância FFR positivo/IFR ou DFR negativo, em que pese a presença de fibrilação atrial, lesão focal ou diabetes concomitantemente em alguns destes. A figura 39 ilustra um caso de discordância IFR- / FFR + em restenose focal em óstio de artéria circunflexa na doença estável, e a Figura 40 um caso de discordância DFR- / FFR + em restenose difusa intra stent em coronária direita, após síndrome coronariana aguda em território distinto. Este achado de discordância na restenose não foi corroborado pela literatura. Utilizamos apenas o aspecto angiográfico, isto é, não definimos a restenose cronologicamente, portanto os casos podem ter distinta fisiopatologia, e não necessariamente dever-se ao processo cicatricial do stent implantado. Porém, cabe futuramente um aprofundamento da questão neste subgrupo de pacientes, já que não raramente apresentam uma proliferação neo intimal apenas moderada intra stent, com indicação de avaliação fisiológica invasiva.

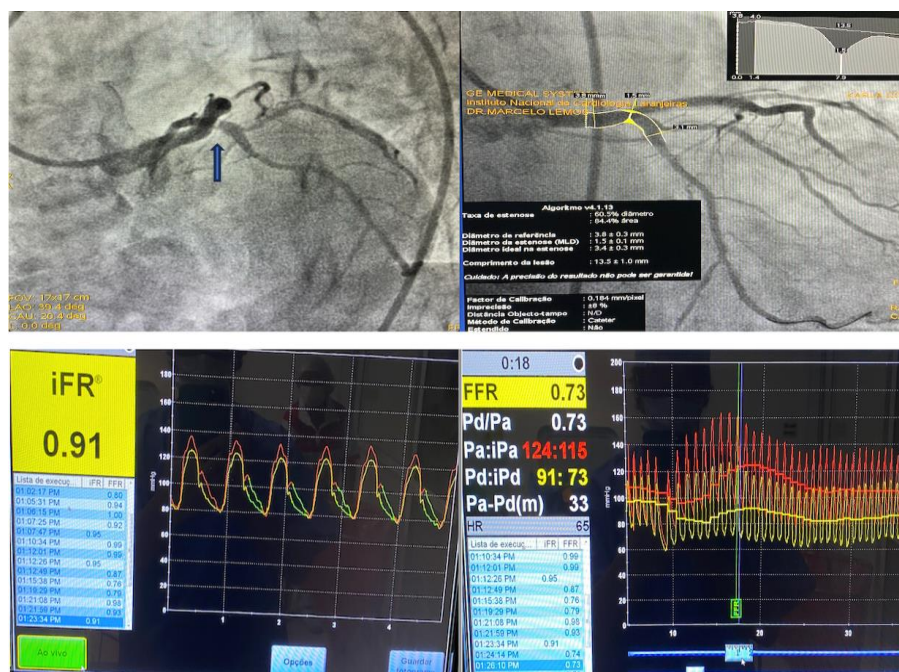


Figura 39 - Avaliação fisiológica de um paciente com restenose focal

Avaliação fisiológica de uma lesão focal, de restenose em óstio de ACX, alguns meses após o implante de stent em Tronco de coronária esquerda/Descendente anterior. Existe discordância entre IFR (-) / FFR (+).

Fonte: Acervo próprio da casuística



Figura 40 - Avaliação Fisiológica de um paciente com restenose difusa

Figura 40- Avaliação fisiológica de um paciente com restenose difusa intra-stent de ACD, 10 dias após tratamento percutâneo de SCA em território de artéria Circunflexa: existe discordância DFR negativo / c-FFR e FFR positivos (traçado do FFR em recuo); no registro inferior direito, FFR após a angioplastia.

Fonte: Acervo próprio da casuística

Diabetes esteve presente em torno de 25 a 30 % dos casos, seja em casos concordantes ou discordantes. Entretanto, contrário ao que alguns trabalhos da literatura científica previamente sugerem (84), na nossa amostra os casos discordantes, em pacientes diabéticos, foram hiperêmicos positivos / repouso negativos. A Figura 41 ilustra um caso de lesões seriadas em artéria Descendente anterior, em paciente de sexo feminino, diabética e com quadro de angina estável.

Um possível efeito do diabetes em comprometer a microcirculação, e assim prejudicar o efeito hiperêmico do contraste ou adenosina não se verificou em nossa casuística. Em um estudo retrospectivo recentemente publicado, o valor médio de FFR foi menor nos pacientes com diabetes versus não diabéticos, apesar de lesões angiográficas similares, excluindo uma possível subestimação da gravidade da lesão nos pacientes diabéticos, ao menos no grupo não insulino-dependente (85).

Não percebemos nenhum efeito do gênero na ocorrência maior de discordância com os índices de repouso IFR ou DFR positivos versus FFR negativo, contrário aos achados de alguns pesquisadores (84).

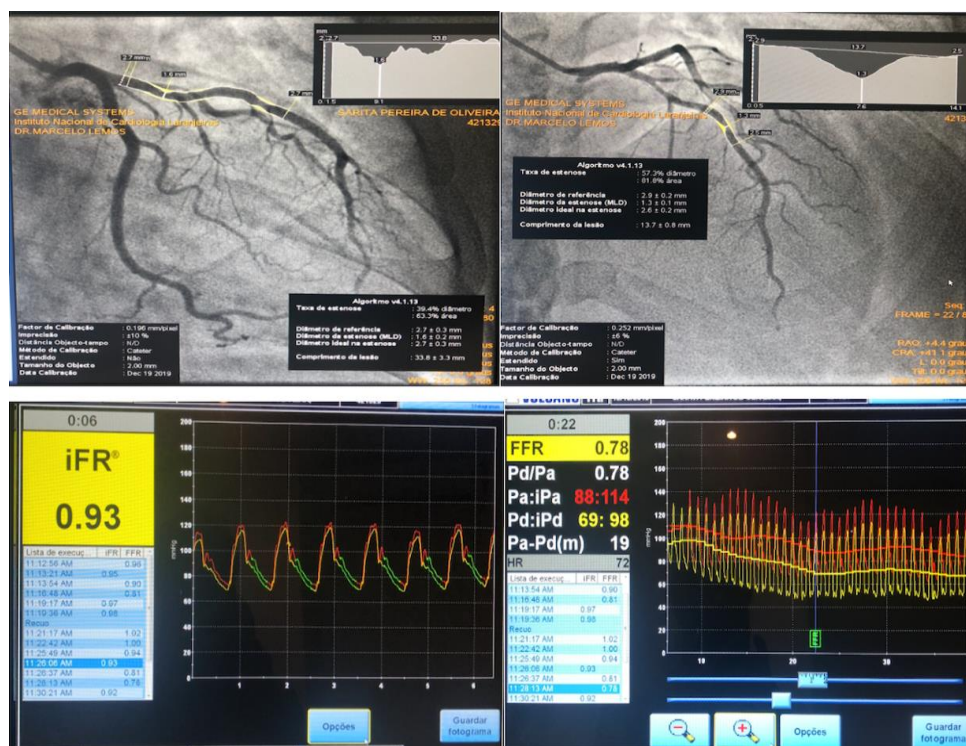


Figura 41 - Avaliação Fisiológica de lesões seriadas em paciente jovem, diabética e com angina estável

Discordância Pd/Pa-IFR negativos / c-FFR-FFR positivos em uma paciente de 44 anos, diabética e com angina estável, com lesões em série na Artéria Descendente anterior.

Fonte: Acervo próprio da casuística

Não raramente, observamos casos com discordância entre os índices hiperêmicos e de repouso, no mesmo padrão, isto é, FFR positivo, em lesões seriadas das artérias descendente anterior, circunflexa ou coronária direita, algo que de certa forma nos surpreendeu, uma vez que são casos que implicam uma doença aterosclerótica mais difusa, de certa forma em direção oposta a divulgada melhor acurácia do IFR em avaliar lesões seriadas, pela menor influência de uma lesão sobre a outra no caso da avaliação em repouso. A Figura 42 ilustra um caso de avaliação fisiológica de lesões seriadas em artéria Descendente anterior em um paciente masculino, jovem, após SCA envolvendo a coronária direita.



Figura 42 - Avaliação fisiológica de lesões seriadas intermediárias da artéria descendente anterior em paciente de gênero masculino. Existe discordância entre o iFR (-) e o FFR (+).

Fonte: Acervo próprio da casuística

A figura 43 ilustra o caso de lesões em série de grau intermediário na artéria coronária direita, em uma paciente idosa, diabética e com angina estável. O grau de isquemia na cintilografia motivou a confirmação com fisiologia intravascular.

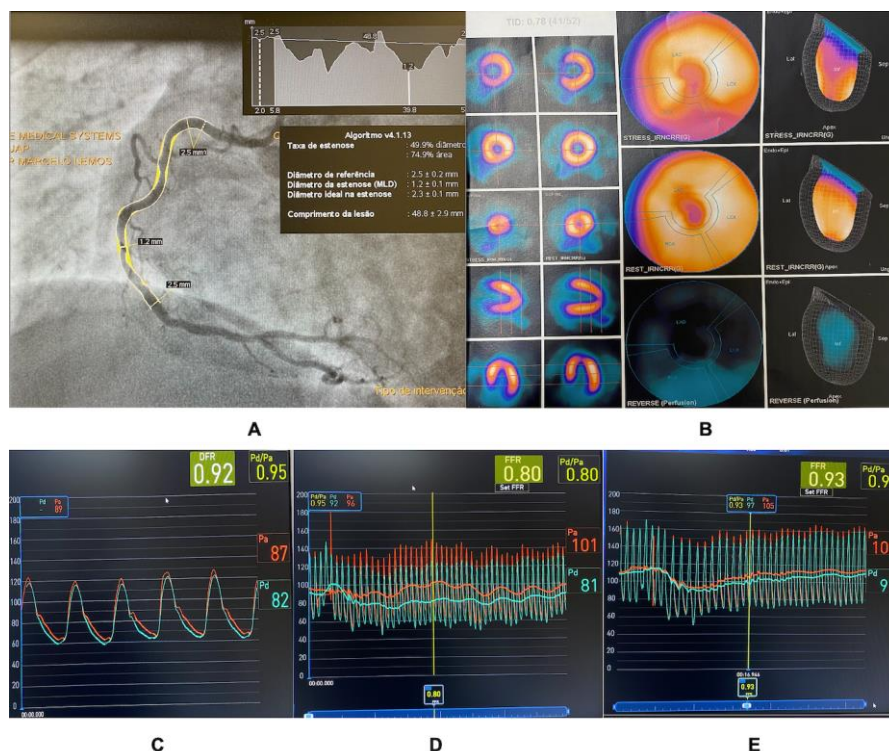


Figura 43 - Avaliação fisiológica de lesões seriadas da artéria coronária direita (A), paciente de gênero feminino, diabética, com angina estável e cintilografia positiva inferior (B); discordância DFR (-) /FFR (+) (C,D), e o FFR após o tratamento percutâneo (E).

Fonte: Acervo próprio da casuística

Entretanto, esta associação de discordância com índices hiperêmicos positivos/ índices de repouso negativos, especificamente em lesões de padrão mais difuso, não é absolutamente rara, tendo sido observada em 41 % dos casos (versus 59% em lesões de padrão focal) do acima citado registro multicêntrico AJIP, publicado por Warisawa e colaboradores, que avaliou consecutivamente 345 pacientes com IFR e FFR (83).

Em relação a discordância FFR e c-FFR positivos / índices de repouso negativos, seja IFR ou DFR, verificada nos 4 pacientes com fibrilação atrial (FA) em nossa amostra, esta ocorrência vem sendo relatada em outras séries, como nos estudos de Bentea e colaboradores, que mostraram uma maior variabilidade do teste/ re teste com IFR na presença de FA, e uma discordância estatisticamente maior que nos pacientes com ritmo sinusal (86).

Este mesmo grupo de pesquisadores, havia publicado previamente um estudo mostrando boa acurácia do FFR, ao comparar pacientes com fibrilação atrial versus pacientes em ritmo sinusal, tanto no sentido da magnitude da resposta quanto no tempo para a ocorrência desta, o que vai ao encontro dos nossos resultados (87).

Sendo a população com doença coronariana susceptível a uma maior incidência desta arritmia (idade, comorbidades como HAS, diabetes, disfunção sistólica), é importante destacar a deficiência dos métodos de avaliação invasiva de repouso na presença desta arritmia tão comum.

A Figura 44 ilustra um caso de suspeita de lesão de Tronco de coronária esquerda, associada a lesão intermediária de artéria Descendente anterior, em que imagem intravascular e fisiologia coronariana foram empregadas simultaneamente. O ultrassom afastou a presença de lesão de óstio de Tronco de coronária esquerda, permitindo o uso da fisiologia invasiva para esclarecer a real importância da lesão em terço médio da artéria Descendente anterior, de carácter ambíguo pela angiografia. O mesmo cateter de ultrassom não foi capaz de cruzar a lesão em terço médio, um sinal indireto de gravidade. Ao contrário do que ocorreu com os índices fisiológicos de avaliação em repouso (Pd/Pa , DFR), a presença de fibrilação atrial de base não afetou a atuação dos índices hiperêmicos, sendo positivos para isquemia tanto contraste-FFR quanto FFR.

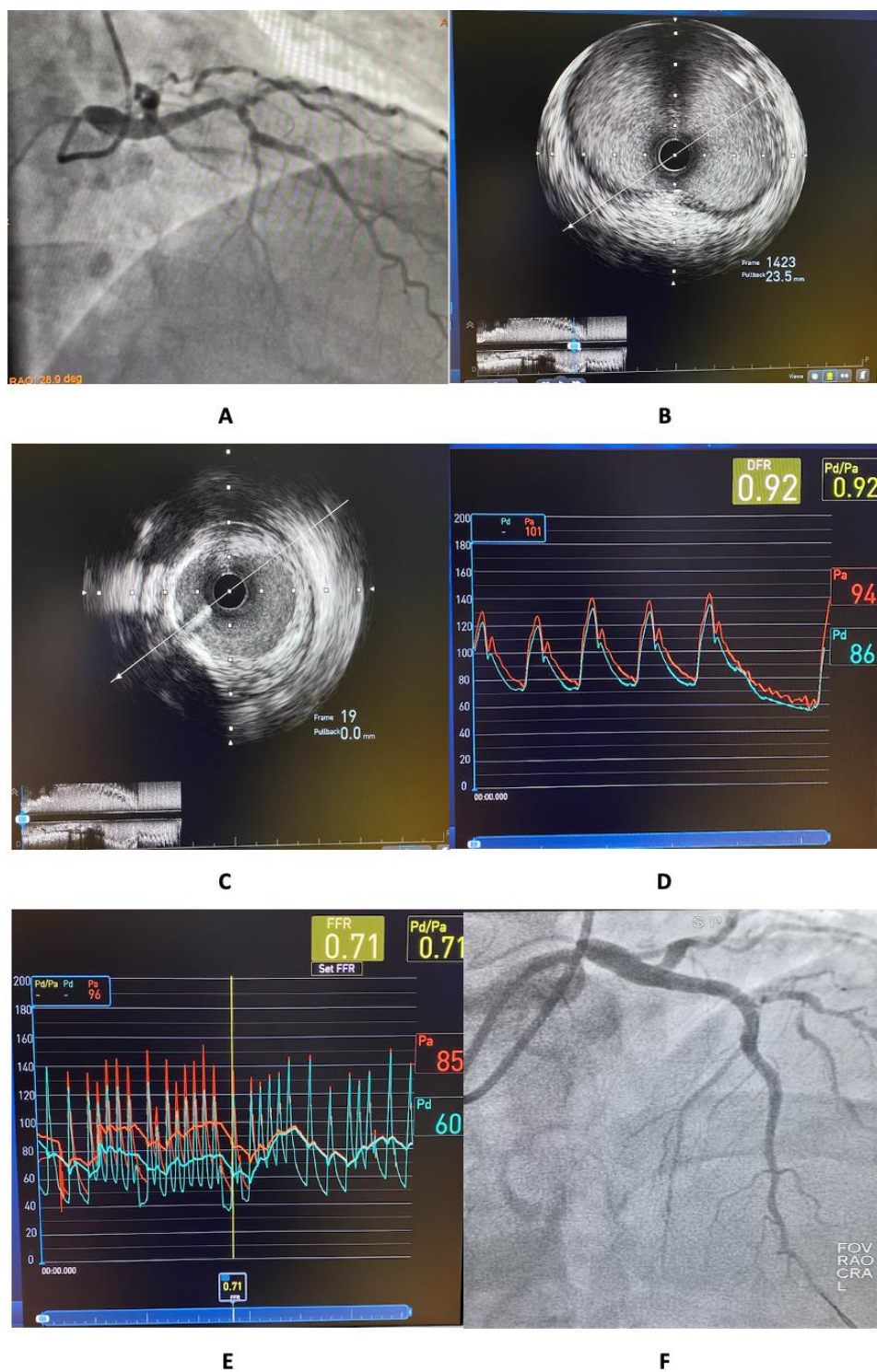


Figura 44 - Avaliação Fisiológica de paciente com fibrilação atrial, empregando DFR

Avaliação fisiológica de um paciente masculino, 62 anos com fibrilação atrial e suspeita de lesão ostial de Tronco de coronária esquerda (A), além de lesão intermediária medial de artéria Descendente Anterior (DA). O Ultrassom (USIC) afastou lesão em tronco (B), mas não foi capaz de cruzar a lesão medial (C, USIC proximal à lesão medial). A fisiologia mostrou existir discordância entre o DFR (-) (D), e o FFR (+) (E: traçado em recuo). Em F, resultado da angioplastia da lesão medial da artéria DA.

Fonte: Acervo próprio da casuística

Fatores que podem prejudicar a mensuração do FFR, como aumento das pressões intracavitárias (com consequente aumento da pressão venosa central) foram devidamente afastados na seleção de pacientes, excluindo pacientes com fração de ejeção menor que 30% ou acentuada hipertrofia ventricular esquerda. Porém não raro observamos casos concordantes com valores de FFR/IFR extremamente baixos e significativa disfunção segmentar da região miocárdica correspondente, mostrando um potencial efeito benéfico da revascularização. Estes casos, em geral, mostraram lesões mais difusas, onde o componente friccional do gradiente pressórico (figura 4) é mais importante.

A busca por perda de acurácia, traçados amortizados, conferência do nível zero, repetição das medidas na mesma localização e doses, e sobretudo recuo do cateter guia para fora do óstio de coronária foram sistemáticas em todos os casos de discordância, e a repetição das medidas após a conferência de perda de acurácia, como uma forma de minimizar erros de interpretação. Essa abordagem só foi substituída por repetição de medidas em sequência, quando a manipulação da guia 0,14 de pressão invasiva foi muito dificultosa.

Em diversos casos discordantes, já positivos para isquemia com os métodos hiperêmicos (FFR com adenosina 0.73 - 0.80, e c-FFR com contraste 0.77 - 0.83), reverteu-se um resultado negativo de métodos de repouso com a manobra de retirada do cateter guia do óstio, mostrando que a presença do cateter, de alguma forma reduzia o fluxo através do Tronco de coronária esquerda, especialmente em diâmetros angiográficos de TCE $\leq 4,0$ mm, porém com maior prejuízo, no sentido de acurácia no diagnóstico de isquemia, para os métodos de repouso.

Invariavelmente, nestes casos, os valores de FFR e c-FFR reduziram-se ainda mais, até valores abaixo de 0.64 para FFR por exemplo (níveis que implicam, de acordo com a literatura, risco aumentado de eventos adversos maiores (morte ou IAM) em caso de deferimento da revascularização). O uso de um cateter guia menos intrusivo, ou a adequada atenção a posição passiva mesmo de um cateter guia convencional, no momento da mensuração, são cuidados inerentes ao estudo fisiológico invasivo com adequada metodologia.

Assim, interpretamos este fato como mais um critério, que mostra a menor sensibilidade dos métodos de repouso na detecção de isquemia, pois são mais factíveis a perdas de acurácia, fornecendo um resultado errôneo ou falso negativo.

A dosagem intracoronariana (IC) de adenosina foi baseada no estudo de J Adjedj e colaboradores (88). Neste estudo, o efeito das diferentes dosagens de adenosina foi avaliado pelo aumento do fluxo, utilizando uma guia 0,014" com sensor doppler. Também foram avaliados os efeitos hiperêmicos do sangue, salina e contraste. De um modo geral, o efeito da administração de contraste foi, em média, 65% do efeito obtido com adenosina. Em uma metanálise, Rigattieri e colaboradores compararam diretamente adenosina intracoronariana versus intravenosa para mensuração de FFR, não sendo encontradas diferenças na sensibilidade (89).

O uso de adenosina IC facilitou muito a execução dos procedimentos, sendo rápida, praticamente não associada a sintomas (apenas onze pacientes (9%) relataram uma sintomatologia de dispneia ou desconforto precordial, com resolução espontânea imediata. Ocorreu um único caso de fibrilação atrial, em uma paciente já com história de episódios de palpitação (mas sem diagnóstico), e que foi rapidamente revertida com amiodarona IV em bôlus. Mesmo a ocorrência de bradicardia, na avaliação de lesão em artérias Coronária Direita ou Circunflexa dominante, foi bem transitória, ou seja, poucos segundos, e sem prejuízo da mensuração, ao mantermos a dose em bôlus entre 50 -100 microgramas, não tendo nenhum episódio de BAV ou assistolia prolongados.

A duração média do efeito da adenosina intracoronariana foi de 15 - 20 segundos, tempo suficiente para a estabilização das curvas na maioria dos pacientes. A duração da hiperemia parcial com contraste (c-FFR) foi sistematicamente menor (menos que 10 segundos), porém este fato não impactou na concordância entre as duas métricas, que foi comparativamente a maior observada.

Entretanto, para avaliação de curva de recuo do FFR, especialmente em recuos longos, acima de 20 mm, a análise ficará prejudicada, considerando a velocidade de recuo de 1mm / segundo, ao utilizar adenosina intra coronária.

Porém, comparativamente à infusão contínua intravenosa, utilizada historicamente nos laboratórios de hemodinâmica do INC, os benefícios em termos de custo (uma fração de ml no uso intra coronário em bôlus, versus 15 ampolas na solução padrão intravenosa), rapidez, menor incidência de efeitos colaterais, com praticamente a mesma sensibilidade (89), justificam em muito o uso de adenosina intracoronária ao invés da solução intravenosa contínua.

Todos os índices de repouso mostraram alta especificidade (atingindo quase 90%), alta razão de verossimilhança positiva ($RV+ = 8,7$), e valor preditivo positivo

superior a 90%, mas relativa baixa sensibilidade, para detectar lesões com $\text{FFR} \leq 0.80$. Isto reflete o fato do índice de repouso falso positivo ter sido um evento muito raro em nossa casuística. Ao contrário, um índice de repouso falso negativo foi relativamente comum, atingindo 20% dos casos. A figura 45 mostra um fluxograma proposto para avaliação fisiológica invasiva:

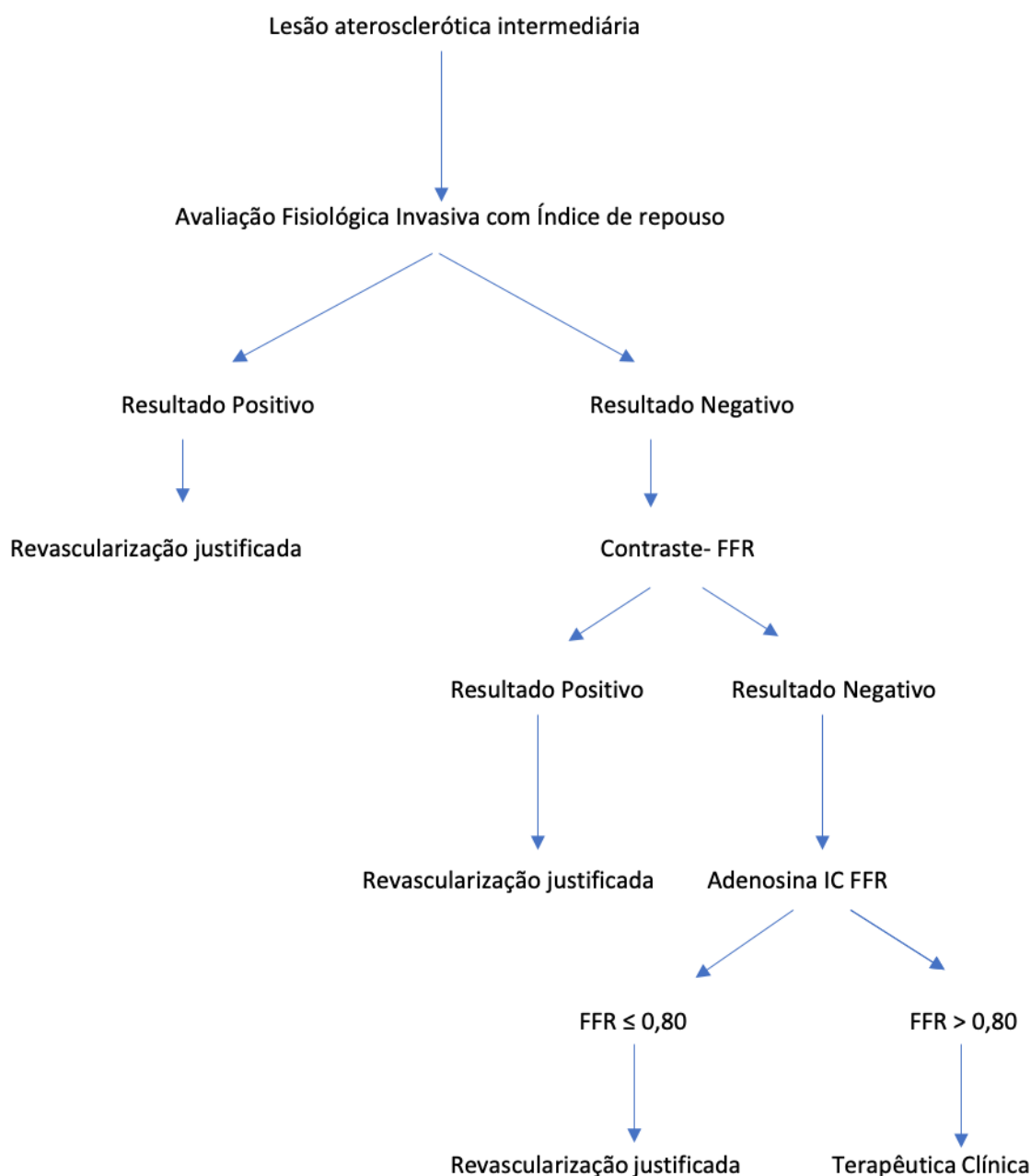


Figura 45 - - Fluxograma de avaliação fisiológica invasiva baseado nos resultados da amostra

Fonte: Autoria própria

Tivemos alguns casos em que o FFR foi limítrofe, porém negativo na média, e o c-FFR com contraste positivo (3 casos). Estes casos tiveram discordância FFR negativo/ repouso positivo. Nestes, não utilizamos outra droga vasodilatadora, como papaverina, nicorandil (não disponível) ou nitroprussiato de sódio, para obter mais informações, podendo sim serem casos de resistência ou hiperemia insuficiente com adenosina. Esse fenômeno, embora raro, já foi anteriormente descrito em outras casuísticas (73,90), e merece uma investigação mais aprofundada. Na nossa amostra foi um evento raro, visto que a concordância contraste-FFR /FFR com adenosina foi excelente. Recentemente, Matsumoto e colaboradores realizaram no Japão um estudo unicêntrico, retrospectivo, diagnóstico, empregando apenas as métricas Pd/Pa e FFR, e com um valor de corte ≤ 0.92 para Pd/Pa (0.91 em nossa série) e ≤ 0.80 para FFR mensurado com adenosina em infusão contínua intravenosa, com cerca de 365 pacientes (91). O quadro clínico foi exclusivamente doença coronária crônica, sendo 77% dos pacientes do gênero masculino, e o uso da fisiologia invasiva foi durante o cateterismo diagnóstico.

Ao final, 326 artérias foram incluídas, onde os achados angiográficos (percentual médio de estenose - 50%, diâmetro arterial médio de referência- 2,9 mm, bem como a mediana / intervalo interquartilico tanto do Pd/Pa (0.93, IC 0.88 - 0.96), como do FFR (0.79, IC 0.73 - 0.86), foram muito semelhantes aos nossos resultados.

A concordância entre os métodos foi de 79%, sendo concordante positiva (FFR / Pd/Pa positivos para isquemia) em 133 artérias (41%), concordância com ambos negativos em 125 artérias (38%), e a discordância atingiu 21% dos casos, sendo hiperemia (FFR) positivo/ repouso (Pd/Pa) negativo em 42 artérias (13%), e finalmente discordância repouso positivo / hiperemia com adenosina negativo em 26 artérias (8%). Com a administração de papaverina intracoronariana entretanto, este último grupo teve uma resposta positiva com papaverina em 65%, revertendo a discordância para concordância positiva.

De maneira interessante, os autores desse estudo excluíram também, além dos tradicionais critérios de exclusão descritos em métodos, pacientes com lesões ostiais e pacientes com fibrilação atrial, o que teoricamente restringe a ocorrência de discordância hiperemia positiva/repouso negativo. Também chamou a atenção o jejum /exclusão de produtos com cafeína por apenas 3 horas. A cafeína antagoniza a adenosina por competir pelos receptores A_{2a}. Os autores deste estudo argumentam que, apenas com uma exclusão de cafeína por 48 horas, logisticamente difícil de obter,

o efeito da adenosina igualaria o efeito da papaverina. Na nossa casuística, orientamos uma abstinência mínima de cafeína por 12 horas, o que pode justificar a raridade dessa hiperemia insuficiente com adenosina na nossa amostra.

Em nosso meio, a adenosina é uma droga facilmente encontrada, mas ainda assim tem um custo significativo, especialmente no uso intravenoso contínuo.

Dentre as alternativas, mostramos que o simples uso de contraste pode ser uma solução com pouca perda de sensibilidade. Entretanto, outras drogas, como o nitroprussiato de sódio, 0,6 microgramas/kg em bolus IC (92), nicorandil 2mg bolus intra coronário (93) (ou regadenoson bôlus intravenoso, não disponível no Brasil), podem ser utilizados com maior sensibilidade, semelhante a adenosina.

Como visto no estudo de Matsumoto, o uso de papaverina tem alta sensibilidade, produz menos oscilação da curva Pd/Pa, e é mais prolongado que a adenosina em bôlus (dose de papaverina: 12 mg coronária esquerda, 6 mg coronária direita). O prolongamento do intervalo QT e possível ocorrência de taquiarritmia ventricular (Torsade de Pointes, Fibrilação ventricular) levaram esta droga a ser evitada na maioria dos centros no uso de rotina para avaliação fisiológica invasiva, tendo sido substituída por adenosina, nicorandil ou regadenoson. Entretanto, como descrito, alguns centros de referência ainda empregam papaverina, especialmente na Europa e Ásia, com bons resultados e baixa taxa de complicações, conforme recentes trabalhos científicos publicados (94).

Como mencionado na seção sobre os estudos randomizados do método IFR, foram recentemente divulgados os resultados de 5 anos do estudo DEFINE-FLAIR no congresso Euro-PCR, mostrando uma maior incidência de eventos adversos no grupo IFR (21,1% versus 18,4%, ante resultados de 1 ano de 6,8% versus 7,0%), sem significância estatística ($p = 0,07$), mas com uma diferença significativa no desfecho secundário de mortalidade, englobando todas as causas e cardíaca, entre os grupos IFR e FFR, em favor do FFR ($p = 0,01$).

Eftekhari e colaboradores realizaram uma metanálise do resultado combinado de seguimento tardio dos estudos DEFINE-FLAIR e SWEDEHEART, tendo como desfecho principal eventos cardíacos adversos maiores (ECAM: mortalidade total, IAM ou revascularização não planejada) e mortalidade total isoladamente em seguimento de 5 anos, e também mostraram resultados significativamente inferiores no grupo IFR versus grupo FFR : ECAM 1:18 (1,04-1,34, $p = 0,012$), mortalidade total 1,34 (1,08-

1,67, $p = 0,0074$) (95). A figura 46 ilustra as curvas Kaplan Meyer do desfecho composto no seguimento de 5 anos.

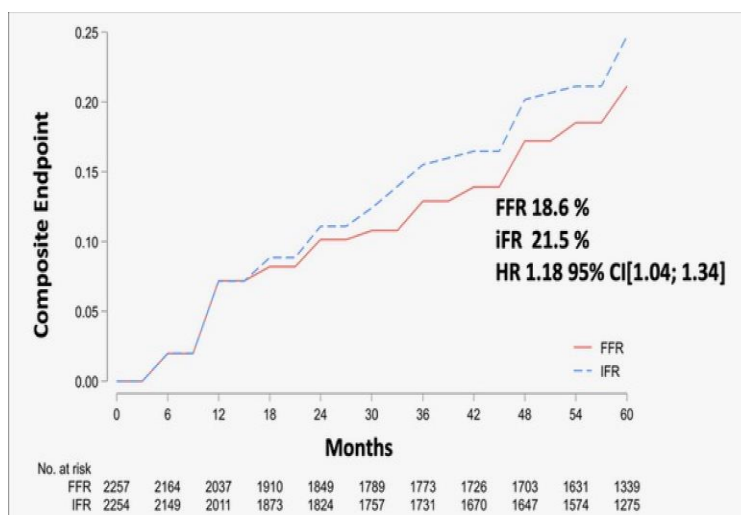


Figura 46 - Curvas Kaplan-Meier IFR versus FFR em metanálise combinada dos resultados tardios (5 anos) dos estudos DEFINE-FLAIR e SWEDEHEART

Fonte: Eftekhari e colaboradores: European Heart Journal (2023), 44, 4376-4384(95).

7 LIMITAÇÕES

Este foi um estudo transversal diagnóstico, unicêntrico, que não contou com análise independente dos traçados, ou anonimização dos mesmos. Ainda que todo esforço tenha sido empenhado na fidedignidade das medidas, esta é uma limitação. Devido ao número de participantes e metodologia, as conclusões devem ser consideradas apenas como geradoras de hipóteses, visto que diferentes amostras de pacientes mostram características clínicas e demográficas distintas entre si. Entretanto, nossa amostra representa uma avaliação de mundo real do uso da fisiologia coronariana invasiva.

8 CONCLUSÃO

A sensibilidade do FFR com adenosina mostrou-se superior à dos métodos de repouso, na detecção de lesões funcionalmente significativas.

Os métodos de repouso (IFR/DFR em nosso estudo) podem ser usados como uma linha inicial de avaliação fisiológica invasiva, e quando positivos, permitir maior rapidez na execução do procedimento, reduzindo a necessidade do agente hiperêmico. De modo oposto, um resultado de índice de repouso negativo, devido a relativa baixa sensibilidade, necessita confirmação pelo estímulo hiperêmico.

Contraste-FFR gera hiperemia suficiente na maioria das ocasiões, pois demonstrou ótima relação sensibilidade /especificidade (83% / 91,6%), em relação ao FFR, podendo ser utilizado em sequência caso o método de repouso seja negativo, reservando o uso de hiperemia máxima (com adenosina em nosso estudo), para um menor número de casos. Eventualmente, o uso do contraste-FFR foi capaz de surpreender casos de hiperemia insuficiente com o uso de adenosina (possivelmente por falta de abstinência de produtos com cafeína), revelando que alguns casos de discordância repouso positivo/ hiperemia negativos eram de fato concordantes.

A discordância entre os índices de repouso e o índice referência FFR, foi predominantemente hiperemia positiva/ repouso negativo em nossa amostra. Este padrão de discordância ocorreu principalmente em casos de lesões focais, ostiais (incluindo bifurcações), na reestenose, em lesões focais seriadas, na presença de ritmo de base em fibrilação atrial, e foi independente da presença de diabetes ou gênero feminino. Consideramos que essa discordância se deve, sobretudo, a limitada sensibilidade dos índices de repouso, especialmente na investigação de lesões cujo componente de separação convectiva do fluxo é mais significativo.

Desse modo, concluímos que a avaliação fisiológica invasiva com índices de repouso deve ser complementar, e não substituta aos índices hiperêmicos, na indicação de revascularização de lesões ateroscleróticas coronarianas intermediárias, em pacientes com doença estável ou multi-arteriais após síndrome coronariana aguda.

REFERÊNCIAS

- 1- Roth G A, Mensah G A, Johnson C O, et al- Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. JACC 2019, vol 76, 25: 2982-3021
- 2- Benjamin E J, Muntner P, Alonso A , et al- Heart Disease and Stroke Statistics- 2019 Update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019;139: e 56-528
- 3- Vikram A, Agarwal A, Yao S S, et al- Utilization of stress echocardiography in patients with multivessel coronary artery disease. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2016, May;17(5):354-360
- 4- Garzillo C L, Rueb W, Gersh B, et al- Association Between Stress-Testing- Inducible Myocardial Ischemia and Clinical Events in Patients with Multivessel Disease. JAMA Intern Med 2019, July, 22th E pub: 1345-1351
- 5- Maron D J, Hochman J S, Reynolds H R, et al- Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary disease. NEJM 2020, April 9, vol 382, No 15:1395-1407
- 6- Shaw L J, Berman D S, Maron D J, et al- Optimal Medical Therapy with or without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. Circulation 2008;117 (10): 1283-91
- 7- Shaw L J, Berman D S , Maron D J , et al- Baseline Stress Myocardial Perfusion Imaging Results and Outcomes in patients with Stable Ischemic Heart Disease Randomized to Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention. Am Heart Journal 2012;164: 243-250
- 8- Driessen R S , van Diemen P A , Raijmakers P G, et al- Functional Stress Imaging to predict Abnormal Coronary Fractional Flow reserve: The PACIFIC 2 study. European Heart Journal 2022: 43, 3118-3128
- 9- Escaned J, Serruys P - Coronary Stenosis- Imaging, Structure and Physiology. PCR publishing, 2010
- 10- Berne R M - The Role of Adenosine in the Regulation of Coronary Blood Flow. Circ Res 1980; 47:807-13
- 11- Ishibashi Y, Duncker D J, Zhang J, et al- ATP Sensitive Channels, Adenosine, and Nitric Oxide-Mediated Mechanisms Account for Coronary Vasodilation During Exercise. Circulation Research 1998, February, Vol 82, Issue 3, Feb 1998; 346-359
- 12- Gottschall C A M - Dinâmica Cardiovascular: do Miócito a Maratona. São Paulo: Atheneu 2005

- 13- Gould K L, Lipscomb K , Hamilton G W, et al- Physiologic Basis for Assessing Critical Coronary Stenosis. Instantaneous Flow Response and Regional Distribution During Coronary Hyperemia as Measures of Coronary Flow Reserve. Am J Cardiol. 1974 Jan;33 (1): 87-94
- 14- Young D F, Tsai F Y - Flow Characteristics in Models of Arterial Stenosis: I. Steady Flow. Journal of Biomechanics 1973, V 6: 395-410
- 15- Gould K L, Lipscomb K - Effects of Coronary Stenoses on Coronary Flow Reserve and Resistance. Am J Cardiol. 1974 Jul; V 34: 48-55
- 16- Gould K L - Pressure Flow Characteristics of Coronary Stenoses in Unsedated Dogs at Rest and During Coronary Vasodilation. Circulation Research, V 43: 242-253
- 17- Gould K L - Quantification of Coronary Stenoses in Vivo. Circulation Research, September 1985, V 57: 341-353
- 18- McGinn A L, White CW, Wilson R F - Interstudy Variability of Coronary flow Reserve: Influence of Heart Rate, Arterial pressure, and Ventricular Preload. Circulation.1990, 81:1319-1330
- 19- Kern M J, Lerman A, Bech J-W, et al- AHA Scientific Statement- Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory. Circulation, 2006, 114: 1321-41
- 20- Siebes M, Verhoeff B-J, Meuwissen M, et al- Single Wire Pressure and Flow Velocity Measurement to Quantify Coronary Stenosis Hemodynamics and Effects of Percutaneous Interventions. Circulation, 2004: V109: 756-762
- 21- Pills N H J, van Son J A, Kirkeeide R L, et al- Experimental Basis of Determining Maximum Coronary, Myocardium and Collateral Blood Flow by pressure Measurements for assessing functional Stenosis Severity before and After percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Circulation, 1993, April, 86,4: 1354-1367
- 22- . Pills N H J, Van Gelder B, Van der Voort P, et al- A useful index to Evaluate the Influence of an epicardial Coronary stenosis on Myocardial Blood Flow. Circulation 1995, vol 92, 11: 3183-3193
- 23- de Bruyne B, Bartunek J, Sys S U, et al- Relation Between Myocardial Fractional Flow Reserve Calculated from Coronary Pressure Measurements and Exercise-Induced Myocardial Ischemia. Circulation 1995, vol 92, 1: 39-46
- 24- . Pills N H J, de Bruyne B., Peels K, et al- Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. NEJM, 1996,334:1703-1708

- 25- de Bruyne B, Bartunek J, Sys S U, et al- Simultaneous Coronary pressure and Flow Velocity Measurements in Humans. *Circulation*, 1998, Feb v 94, 8, October
- 26- AL- Obaid F R, Fearon W F, Yong A S C - Invasive Physiological Indices to Determine the Functional Significance of Coronary Stenosis. *IJC Heart and Vasculature* 2018, 18, 39-45
- 27- Beck G J W, de Bruyne B, Pills N H J, et al- Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis- A Randomized Trial. *Circulation* 2001,103: 2928-2934
- 28- Pills N H J , van Schardenburgh P, Manoharan G, et al- Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Nonsignificant Stenosis: 5 Year Follow-up of the DEFER study, *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111
- 29- Zimmerman F M, Ferrara A, Johnson N P, et al- Deferral vs Performance of Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Non-significant Coronary Stenosis: 15 Year Follow-up of the DEFER Trial. *European Heart Journal* ,2015, V36: 3182-3188
- 30- Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, et al- Two-Year Outcomes After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve. *Circulation Cardiovasc Interv*, 2020, January, v 13, Issue 1: 1-9
- 31- Kuramitsu S, Matsuo H, Shinozaki T, et al- Five-Year Outcomes After Fractional Flow Reserve-Based Deferral of Revascularization in Chronic Coronary Syndrome: Final Results of the J-Confirm Registry. *Circulation Cardiovasc Interv*, 2022, v 15: 138-146
- 32- Tonino P A L, De Bruyne B, Pills N H J, et al- Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *NEJM*, 2009, January 15, vol 360,3: 213-224
- 33- Pills N H J, Fearon W F, Tonino P A L, et al- 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation Study). *JACC*, 2010, July 13, vol 56, No 3: 177-184
- 34- van Nunen L X, Zimmermann F M, Tonino P A L, et al- Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guidance of PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (FAME): 5 Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *The Lancet*, 2015, 386: 1853-1860
- 35- de Bruyne B, Pills N H J, B. Kalesan B, et al- Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *NEJM*, 2012, September 13; vol 367, 11: 991-1001
- 36- Neupane S, Khawaja O, Edla S, et al- Meta-Analysis of Drug Eluting Stents Compared with Bare Metal Stents in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019, July 1; 94(1): 98-104

- 37- Piccolo R, Bonaa K H, Efthimiou O, et al- Individual Patient Data Meta-Analysis of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents for Percutaneous Intervention in Chronic versus Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2022, Nov 1; 182: 8-16
- 38- Xaplanteris P, Fournier S, Pills N H J, et al- Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *NEJM*, 2018, July 19; vol 379, 3: 250-259
- 39- Johnson N P, Toth G G, Lai D, et al- Prognostic Value of Fractional Flow Reserve. *JACC*, 2014, vol 64, vol 16,:1141-1154
- 40- Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al- Fractional Flow Reserve-guided percutaneous Coronary Intervention vs Medical Therapy for Patients with Stable Coronary Lesions: Meta-analysis of Individual Patient Data. *European Heart Journal*, 2019, 40: 180-186
- 41- Navarese E P, Lansky A J, Kereiakes D J, et al- Cardiac Mortality in Patients Randomized to Elective Coronary Revascularization Plus Medical Therapy or Medical Therapy Alone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Heart Journal*, 2021, 00: 1-14
- 42- Taylor H A, Deumite N J, Chaitman B R, et al- Asymptomatic Left Main Coronary Artery Disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*, 1989, Jun; 79, 6: 1171-1179
- 43- 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, V 110: 2831-2833
- 44- de la Torre Hernandez J M, Hernandez F H, Alfonso F, et al- Prospective Application of Pre-defined Intravascular Ultrasound Criteria for assessment of Intermediate Left Main Stenosis. Results from the Multicenter LITRO study. *JACC*, 2011, V 58, n4,:351-58
- 45- Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al- Long Term Clinical Outcome After Fractional Flow Reserve-Guided Treatment in Patients with Angiographically Equivocal Left Main Coronary Artery Stenosis. *Circulation*, 2009, V 120, N 15: 1505-1512
- 46- Mallidi J, Atreya A R, Cook J, et al- Long-term Outcomes Following Fractional Flow Reserve-guided Treatment of Ambiguous Left Main Coronary Artery Disease: a Meta-analysis of prospective Cohort Studies. *Cathet Cardiovasc Interv*, 2015, V 86, N 1,: 12-18
- 47- Rioufol G, Dérimay F, Roubille F, et al- Fractional Flow Reserve to Guide Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease- FUTURE. *J Am Coll Cardiol* 2021, 78: 1875-1885

- 48- Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al- Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction- FLOWER-MI. NEJM, 2021, July; V 385, N 4: 297-308
- 49- Koo B K, Hu X, Kang J, et al- Fractional Flow Reserve or Intra vascular Ultrasonography to Guide PCI- FLAVOUR trial NEJM, 2022, September; V 387, N 9, 2022: 779-789
- 50- Fearon W F, Zimmerman F M, de Bruyne B, et al- Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. FAME III. NEJM, 2022, Jan 13; 386,2 :128-136
- 51- Serruys P W, Morice M C, Kappetein A P, et al- Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease- Syntax. NEJM, 2009, 360 :961-972
- 52- Kobayashi Y, Takahashi T, Zimmermann M F, et al- Outcome Based on Angiography vs Functional Significance of Complex 3-Vessel Coronary Disease- Fame 3 trial. JACC Cardiovasc Interv, 2023, V 16, No 17, 2112-19
- 53- Lee J M, Kim H K, Park K H, et al- Fractional Flow Reserve versus Angiography-guided Strategy in Acute Myocardial Infarction with Multivessel Disease: a randomized Trial- FRAME- AMI. European Heart Journal, 2023, 44: 473-484
- 54- Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al - Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. NEJM, September 7, 2023, 389: 889-898
- 55- Sen S, Escaned J, Malik I, et al- Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis: Results of the ADVISE Study. JACC, 2012, April 1; vol 59, N 15 : 1392-1402
- 56- Escaned J, Echavarria-Pinto M, Garcia-Garcia H M, et al- Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave- Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance (Results of the ADVISE II International, Multicenter Study). JACC Card Int, 2015, vol 8, n 6: 824-833
- 57- Berry C, van't Veer M, Witt N, et al- VERIFY (Verification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice). JACC, 2013, vol 61, N 13: 1421-27
- 58- Henningan B, Oldroid K G, Berry C, et al- Discordance Between Resting and Hyperemic Indices of Coronary Stenosis Severity- The VERIFY 2 Study. Circulation Cardiovascular Intervention, 2016, Nov 10, vol 9, N 11, e004016
- 59- Jeremias A, Maehara A, Genereux P, et al- Multicenter Core Laboratory Comparison of The Instantaneous Wave Free Ratio and Resting Pd/Pa with Fractional Flow Reserve. JACC, 2014, vol 63, n13 :1253-61

- 60- Davies J E, Sen S, Dehbi H M, et al- Use of the Instantaneous Wave-Free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI- DEFINE-FLAIR trial. NEJM, 2017, May 11, 376, 19, :1824-1834
- 61- Götberg M, Christiansen E H, Gudmundsdottir I J, et al- Instantaneous Wave Free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI- SWEDEHEART trial. NEJM, 2017, May 11, 376, 19, 1813-23
- 62- Götberg M, Berntorp K, Rylance R, et al- 5 Year Outcomes of PCI Guided by Measurement of Instantaneous Wave Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve. JACC, 2022, March, vol 79, Issue 10: 965-974
- 63- Neumann F-J, Souza-Uva M, Ahlsson A, et al- 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. European Heart Journal, 2019, V40, 87-165, doi 1093
- 64- Warisawa T, Cook C M, Rajkumar C, et al- Safety of Revascularization Deferral of left Main Stenosis Based on Instantaneous Wave-Free Ratio. JACC Cardiovascular Interventions, 2020, vol 13, N 14: 1655-64
- 65- Rodriguez-Leor O, de la Torre Hernandez JM, Garcia-Camarero T, et al- Instantaneous Wave -Free Ratio for the Assessment of Intermediate Left Main Coronary Artery Stenosis: Correlations with Fractional Flow reserve/Intravascular Ultrasound and prognostic Implications: The ILITRO-EPIC07 Study. Circ Cardiovasc Interv, 2022, 15 e,: 861-871
- 66- Sen S, Ahmad Y, Dehbi H-M, et al- Clinical Events After Deferral of LAD Revascularization Following Physiological Coronary Assessment. JACC, 2019, vol 73, n 4, :444-453
- 67- Stegheuis V E, Wijntjens G W, Piek J J, et al- Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion- A review. Current Cardiology Reports, 2018, 20;77,
- 68- Van de Hoef T P, van Lavieren M A, Damman P, et al- Physiological Basis and Long -Term Clinical Outcome of Discordance Between Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Velocity Reserve in Coronary Stenosis of Intermediate Severity. Circ Cardiovasc Interv, 2014,7: 301-11
- 69- Petraco R, van de Hoef T P, Nijjer S, et al- Baseline Instantaneous Wave-Free Ratio as a Pressure-Only Estimation of Underlying Coronary Flow Reserve. Circ Cardiovasc Interv ,2014; 7: 492-502
- 70- Johnson N P, Kirkneide R L, Gould K L, et al- Is Discordance of Coronary Flow Reserve and Fractional Flow Reserve Due to Methodology or Clinically Relevant Coronary Pathophysiology? JACC Cardiovascular Imaging, 2012, V 5, No 2: 193-202
- 71- Lee J M, Choi K H, Hwang D, et al- Prognostic Implication of Thermodilution Coronary Flow Reserve in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve Measurement. JACC Cardiovascular Interventions, 2018, V 11, N 15: 1423-1433

- 72- Johnson N P, Matsuo H, Nakayama M, et al- Combined Pressure and Flow Measurements to Guide Treatment of Coronary Stenosis (DEFINE-FLOW). JACC Cardiovasc Interventions, 2021, V 14, n 17: 1904-13
- 73- Johnson N P, Jeremias A, Zimmermann F M, et al- Continuum of Vasodilator Stress from Rest to Contrast Medium to Adenosine Hyperemia for Fractional Flow Reserve Assessment. JACC Cardiovascular Intervention, 2016, V 9, n 8: 757-67
- 74- Leone A M, Martin-Reyes R, Baptista S B, et al- The Multicenter Evaluation of the Accuracy of the Contrast medium Induced Pd/Pa ratio in Predicting FFR. EuroIntervention 2016,12: 708-715
- 75- Lee J M, Park J, Hwang D, et al- Similarity and Difference of Resting Distal to Aortic Coronary Pressure and Instantaneous Wave-Free Ratio. JACC, 2017, V 70, N 17: 2114-2123
- 76- vaan't Veer M , Pills N J, Hennigan B, et al- Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to IFR. JACC, 2017, V 70, N 25: 3088-3096
- 77- Johnson N P, Li W, Chen X, et al- Diastolic Pressure Ratio: new approach and validation vs the Instantaneous Wave-Free Ratio. European Heart Journal, 2019, 0:1-10
- 78- Svanerud J, Ahn J-M, Jeremias A, et al- Validation of a Novel Non-Hyperemic Index of Coronary Stenosis Severity: The Resting Full Cycle Ratio. EuroIntervention, 2018, V 14:806-814
- 79- Lee J M, Choi K H, Park J, et al - Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes. Circulation 2019, V 139: 889-900
- 80- Bartko J J, Carpenter W T, et al- On the Methods and Theory of Reliability. The Journal of Nervous and mental Disease, 1976 V 163, N° 5: 307-319
- 81- Lee S H, Choi K H, Lee J M, et al- Physiologic Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Discordance between FFR and IFR. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019, V 12, No20: 2018-2031
- 82- Kobayashi Y, Johnson N P, Berry C, et al- The Influence of lesion Location on the Diagnostic Accuracy of Adenosine-Free Coronary Pressure Measurements. JACC Cardiovasc Interv., 2016, V 9, N° 23: 2390-2399
- 83- Warisawa T, Cook C M, Howard J P, et al- Physiological Pattern of Disease Assessed by Pressure- Wire Pullback Has an Influence on Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance. Circ Cardiovasc Interv, 2019, May; V12,1-8
- 84- Lee J M, Shin E-S, Nam C-W, et al- Discrepancy Between Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio: Clinical and Angiographic Characteristics. International Journal of Cardiology, 2017, October ,245: 63-6

- 85- Scarsini R, Tebaldi M, Rubino F, et al- Intra Coronary Physiology -Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Diabetes. *Clinical Research in Cardiology*, 2023, *published online*, June 20
- 86- Bentea G P, Berdaoui B, Samyn S, et al- Reliability of Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave Free Ratio in Assessing Intermediate Coronary Stenosis in Patients with Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiol*, 2022, January ; V 162:105-110
- 87- Bentea G P, Berdaoui B, Samyn S, et al- Assessment of Intracoronary Adenosine-Induced Hyperemia in Patients with Atrial Fibrillation in Comparison with Patients in Sinus Rhythm. *Cardiology*, 2022, V 147 (4): 375-380
- 88- Adjedj J, Toth G H, Johnson N P, et al- Intracoronary Adenosine- Dose - Response Relationship with Hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, v 8:1422-30
- 89- Rigattieri S, Zoccai G B, Sciahbasi A, et al- Meta-analysis of Head-to-Head Comparison of Intracoronary versus Intravenous Adenosine for the Assessment of Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology*, 2017, 120 (4): 563-568
- 90- Kleckzynski P, Dziewier A, Rzeszutko T, et al- Contrast Medium Pd/Pa Ratio in Comparison to Fractional Flow Reserve, Quantitative Flow Ratio and Instantaneous Wave-Free Ratio for the Evaluation of Intermediate Coronary Lesions. *Advances in Interventional Cardiology* 2020, V 16, 4 (62): 384-390
- 91- Matsumoto H, Higushi S, Tanaka H, et al- Insufficient Adenosine-Induced Hyperemia is a Major Determinant of Discordance between Non-Hyperemic Pressure Ratio and Fractional Flow Reserve. *Nature Scientific Reports*, 2023, Jan 13,13(1):729-39
- 92- Leone A M, Porto A M, Raniere A, et al- Maximal Hyperemia in the Assessment of Fractional Flow Reserve. The NASCI (Nitroprusside Versus Adenosine nelle Stenosi Coronariche Intermedie) Study. *JACC Cardio Interv*, 2012, V 5, N 4 : 402-408
- 93- Ishibuchi K, Fujii K, Otsuji S, et al- Utility and Validity of Intracoronary Administration of Nicorandil Alone for the Measurement of Fractional Flow Reserve in Patients with Intermediate Coronary Stenosis. *Circulation Journal*, 2019, V 83: 2010-2016
- 94- Inoue K, Sonoda S, Naka Y, et al- Clinical Efficacy of Intracoronary Papaverine After Nicorandil Administration for Safe and Optimal Fractional Flow Reserve Measurement. *Int Heart Journal*, 2021, September: 962-969
- 95- Eftekhari A, Holck EN, Westra J, et al- Five-Year Major Cardiovascular Events Are Increased When Coronary Revascularization is Guided by instantaneous Wave-Free Ratio Compared to Fractional Flow Reserve: A Pooled Analysis of IFR-SWEDEHEART and DEFINE-FLAIR Trials. *Eur Heart J*, 2023, Nov 1, V 44:4376-8

ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a),

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), de um projeto de pesquisa intitulado

“Correlação entre Medidas Fisiológicas na Avaliação de Isquemia no Laboratório de Hemodinâmica”. Após ser esclarecido com as informações a seguir e caso aceite participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias, sendo uma delas sua e a outra do pesquisador responsável. Caso não deseje participar, isso não afetará o seu tratamento. Sendo voluntário(a), você também pode escolher deixar de participar a qualquer momento.

Qual é o objetivo do estudo?

Esta pesquisa quer descobrir, através de técnicas realizadas durante o cateterismo do coração, se pessoas com obstrução (“entupimento”) nas artérias do coração que seja considerada intermediária (nem muito pequena ou leve, nem muito grave) tem alteração ou não na passagem do sangue nessas artérias, o que faria com que o tratamento fosse direcionado para o uso de remédios apenas, ou para as chamadas intervenções (procedimentos invasivos para desentupir as artérias, como stents, por exemplo).

Este projeto vai avaliar também se estão presentes alterações na microcirculação, que são pequenos vasos sanguíneos, presentes em diversos locais do organismo. Os resultados podem ajudar a compreender melhor os mecanismos relacionados com a doença.

Para a realização desse estudo, além da coronariografia, os seguintes procedimentos e exames serão realizados:

- Coleta de amostra de sangue, onde serão examinadas diversas substâncias cujos níveis são indicadores do seu estado de saúde, tais como o açúcar e a gordura no sangue. O procedimento é o mesmo utilizado para exames de sangue que você já faz habitualmente.
- Exame do funcionamento dos seus vasos sanguíneos superficiais da pele com uma técnica de luz laser, sendo que sua pele não vai ser perfurada, nenhuma substância será injetada e você não vai sentir nenhuma dor ou desconforto. O exame exige somente que você fique deitado durante meia hora, sem se movimentar muito, para que o exame mostre como estão funcionando os pequenos vasos sanguíneos na sua pele.

Você foi considerado candidato a esta pesquisa por que seu cateterismo mostrou uma ou mais dessas obstruções moderadas nas artérias do coração, e os cardiologistas clínicos do INC julgaram necessário avaliar melhor essa situação. Um teste já bem estabelecido, chamado FFR, será feito, e outros testes serão aplicados utilizando a mesma técnica e no mesmo momento.

Os testes são feitos através de um fio metálico, que é colocado na artéria com a obstrução que será avaliada.

Por que este estudo é importante?

O FFR é um teste de alto custo e que necessita do uso de um medicamento chamado adenosina. Como os outros testes que serão utilizados não precisam dessa substância, ou são de menor custo, isso pode ser útil para o Sistema Único de Saúde, além do que alguns pacientes (como por exemplo os asmáticos) que não poderiam utilizar este teste por não poder utilizar este medicamento, passariam a conseguir realizar o exame de uma outra forma.

Não há nenhum aumento de risco para você, já que todos os métodos utilizam o mesmo fio metálico, na mesma localização. Pode haver um ligeiro aumento no tempo de procedimento, de 4 a 6 minutos. Não existem riscos significativos decorrentes das técnicas de investigação do funcionamento dos seus vasos sanguíneos da pele.

O estudo é confidencial

Todas as informações clínicas e a identidade do paciente serão mantidas em sigilo.

Os resultados do estudo serão divulgados, podendo ser apresentados em congresso ou publicados em revista científica, mas nenhum paciente será identificado.

Critérios para maiores informações

Você receberá uma cópia deste documento de termo de consentimento livre e esclarecido e poderá solicitar mais informações a qualquer momento durante o estudo, entrando em contato com os pesquisadores por telefone ou por email.

Este estudo tem como principal investigador o Dr Marcelo Lemos, além dos médicos colaboradores Leandro Cortes, Cesar Medeiros e Fabricio Caed.

A sua participação neste estudo não lhe trará qualquer despesa. Por outro lado, também não haverá remuneração por sua participação neste estudo.

Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato com o médico/equipe do estudo no endereço: Instituto Nacional de Cardiologia, Rua das Laranjeiras, 374- Laranjeiras- Telefone INC: 22853344 Hemodinâmica: 30372151- 30372216- Supervisão Científica (Dra Andrea Lorenzo)-30372288

Médico responsável: Marcelo Lemos Ribeiro ; E-mail: mlemosr@gmail.com. Telefone pessoal: 981428995

Link de acesso Curriculum Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7172649125630218>

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Li, ouvi e entendi o esclarecimento e estou de acordo em participar deste projeto.

Nome do paciente

CPF: _____

Assinatura

Data:

Nome do Investigador

Assinatura

Data:

AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA CORONARIANA/VASO REATIVIDADE CUTÂNEA

Nome: _____ Sexo: _____
 Prontuário: _____ Tel: _____
 Data procedimento: _____ Núm proc.: _____
 Data Nascimento.: _____
 Peso: _____ Alt.: _____ IMC: _____ Cor: _____

Fatores de risco e avaliação clínica:

- () HAS
 () Dislipidemia
 () Diabetes: () Tipo I () Tipo II
 () DPOC
 () AVC prévio
 () Tabagismo
 () IRC: () não dialítica () dialítica
 () IAM prévio
 () PCI prévia
 () CABG prévia

Função sist. do VE: () normal () disf. leve () disf. moderada () disf. Grave
 () Não avaliada

Angiografia : Uni arterial () Bi-arterial () Tri-arterial ()

Quadro Clínico:

- () Angina estável
 () Angina instável
 () IAMSSST

Tempo pós IAMSSST: _____

() STEMI: vaso culpado () LM () ADA () ACX () ACD

Tempo pós STEMI: _____

Vasos Analisados e características angiográficas:

1 - () LM

Análise visual () ou QCA ():

Restenose: () sim () não

Diâmetro de referência: _____

Grau de estenose: _____

Extensão da lesão: _____

Resultado encontrado:

() FFR: _____

() IFR: _____

() Pd/Pa: _____

() cFFR: _____

Adenosina: () IV () IC

Dose: _____

2 – () ADA: () proximal () médio () distal () Diagonallis () DG1 () DG2

Análise visual () ou QCA ():

Restenose: () sim () não

Diâmetro de referência: _____

Grau de estenose: _____

Extensão da lesão: _____

Resultado encontrado:

() FFR: _____

() IFR: _____

() Pd/Pa: _____

() cFFR: _____

Adenosina: () IV () IC

Dose: _____

3 – ACX: () proximal () distal () MG1 () MG2 () MG3

Análise visual () ou QCA ():

Restenose: () sim () não

Diâmetro de referência: _____

Grau de estenose: _____

Extensão da lesão: _____

Resultado encontrado:

() FFR: _____ () IFR: _____

() Pd/Pa: _____ () cFFR: _____

Adenosina: () IV () IC

Dose: _____

4 – ACD: () proximal () médio () distal () DP () VP

Análise visual () ou QCA ():

Restenose: () sim () não

Diâmetro de referência: _____

Grau de estenose: _____

Extensão da lesão: _____

Resultado encontrado:

() FFR: _____ () IFR: _____

() Pd/Pa: _____ () cFFR: _____

Adenosina: () IV () IC

Dose: _____

Complicações: () Sim () Não Sintomatologia pós adenosina: () Sim * ()

Não :

Quais:

* Especificar:

Exames laboratoriais: Hematócrito: -----

Glicemia de jejum:-----

Lipidograma: HDL:----- ; LDL:----- ;

Triglicerídeos:-----; colesterol total:-----

;

Uréia: -----; Creatinina: -----

Vaso reatividade cutânea: () Sim

ANEXO A- DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS NUMÉRICAS, EM ESTUDO NA AMOSTRA TOTAL

AMOSTRA TOTAL

Variável	n	média	DP	mediana	IIQ	mínimo	máximo
Clínica							
Idade (anos)	119	62,9	7,9	63	58 - 70	44	79
IMC (Kg/m ²)	107	26,5	4,1	26,5	23,8 - 29,1	16,6	41,3
Lesão							
% estenose	150	51,5	9,5	50	45 - 58	35	81
Diâmetro art.ref médio	146	3,01	0,47	2,9	2,7 - 3,3	2,2	4,8
Índice							
PD/PA med	152	0,92	0,07	0,92	0,90 - 0,96	0,53	1,02
c-FFR med	152	0,82	0,09	0,83	0,78 - 0,88	0,44	0,98
IFR med	113	0,89	0,10	0,91	0,87 - 0,96	0,35	1,02
DFR med	39	0,90	0,09	0,91	0,86 - 0,96	0,64	1,00
IFR ou DFR med	152	0,89	0,10	0,91	0,87 - 0,96	0,35	1,02
FFR med	152	0,79	0,10	0,79	0,75 - 0,85	0,37	0,97

DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartilico (Q1 - Q3).

ANEXO B- VARIÁVEIS NUMÉRICAS ANGIOGRÁFICAS- COMPARATIVO DISCORDANTES VERSUS CONCORDANTES

DISCORDANTES

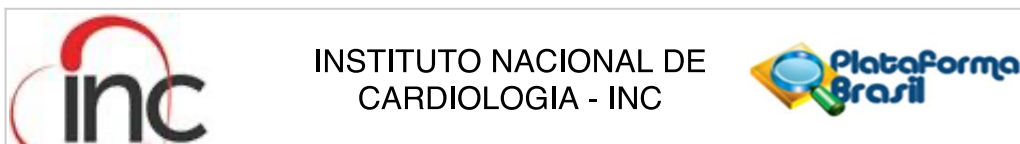
Variável	N	média	DP	mediana	IIQ	mínimo	máximo
% Estenose	41	53,0	10,1	50	45,5 - 60	40	81
Diâmetro Art. Médio	40	2,94	0,47	2,9	2,6 - 3,2	2,2	4,2

DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartilico (Q1 - Q3).

CONCORDANTES

Variável	N	média	DP	mediana	IIQ	mínimo	máximo
% Estenose	109	50,9	9,2	50	44,5 - 56,5	35	77
Diâmetro Art. Médio	106	3,03	0,47	2,9	2,7 - 3,3	2,2	4,8

DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartilico (Q1 - Q3).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE MEDIDAS FISIOLÓGICAS DE ISQUEMIA NO LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA: Pd/Pa, IFR, cFFR E FFR EM LESÕES INTERMEDIÁRIAS DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS PRINCIPAIS

Pesquisador: marcelo lemos ribeiro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28368620.7.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.988.751

Apresentação do Projeto:

Globalmente, a doença arterial coronária é responsável por aproximadamente 8 milhões de mortes por ano. Apesar dos avanços na identificação dos fatores de risco e da efetiva terapia para prevenção secundária, estima-se que, só nos Estados Unidos, este ano, 720 mil indivíduos terão um novo evento coronário (hospitalização por infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte por doença coronária), e 335 mil sofrerem um IAM recorrente. A incidência anual estimada para IAM é de 605 mil novos ataques cardíacos e 200 mil ataques recorrentes.

A transição da doença coronariana aterosclerótica estável para a síndrome coronariana aguda permanece um foco de intensa investigação científica, com a busca incessante por marcadores que possam auxiliar na definição de quais lesões coronarianas estão associadas ao maior risco de eventos cardíacos adversos.

A gravidade e a extensão da isquemia miocárdica são utilizadas na definição do prognóstico em pacientes com doença aterosclerótica coronariana. Entretanto e de forma paradoxal, na prática clínica somente uma minoria dos pacientes encaminhados à coronariografia foram antes submetidos a uma avaliação funcional coronariana.

Existe controvérsia se há correlação direta entre a isquemia miocárdica avaliada de forma não

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

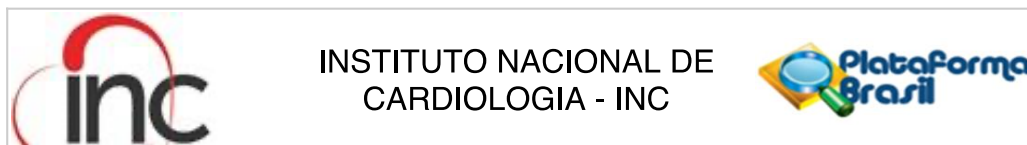
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

CEP: 22.240-006

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.988.751

invasiva, como na cintilografia ou ecocardiograma de estresse ou mesmo no teste ergométrico e eventos clínicos, como recentemente demonstrado no seguimento de longo prazo do estudo MASS. Por outro lado, estudos clínicos randomizados apontam uma correlação entre a avaliação fisiológica invasiva intra-coronariana e os eventos clínicos.

Os resultados dos estudos randomizados DEFER, FAME I e FAME II demonstraram benefícios em utilizar a Reserva Fracionada de Fluxo (FFR) para guiar as decisões de revascularização percutânea, superando a avaliação puramente angiográfica no paciente multivascular, e orientando a necessidade de angioplastia coronariana na angina estável. Os resultados destes estudos levaram o FFR a ser considerado o padrão ouro para avaliação fisiológica da estenose coronária no laboratório de Hemodinâmica.

Contudo, o método permanece pouco utilizado em uma grande parte do mundo, a exceção de alguns países industrializados. O aumento do tempo de procedimento, a falta de experiência com o método, os custos e os efeitos colaterais da adenosina (utilizada no FFR como vasodilatador) são alguns dos fatores comumente inferidos para explicar a sua baixa utilização.

JUSTIFICATIVA

Não obstante as controvérsias quanto ao melhor método, nas últimas duas décadas acumularam-se evidências científicas mostrando a superioridade da avaliação fisiológica em comparação à simples avaliação angiográfica. Desta forma, este trabalho tem por objetivo comparar os diversos métodos fisiológicos invasivos, afim de estabelecer uma base racional do uso dos mesmos para um maior benefício dos pacientes.

Uma vez que o INC possui um papel definidor de estratégias na cardiologia do Rio de Janeiro e nacional, e tendo em vista o expressivo número de procedimentos hemodinâmicos realizados na instituição, que a tornam líder neste cenário, este estudo tem o potencial de fornecer dados inéditos e extremamente relevantes no âmbito da avaliação funcional coronariana no laboratório de hemodinâmica, de forma a melhor conduzir os procedimentos, numa estratégia ao mesmo tempo ideal para o paciente e capaz de otimizar os recursos do sistema único de saúde.

Critérios de inclusão:

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Aterosclerose coronariana obstrutiva com lesão intermediária em um ou mais vasos epicárdicos principais (uni ou multi vascular);
- Angiografia quantitativa coronária (QCA) entre 40-80 % em artérias coronárias principais;

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

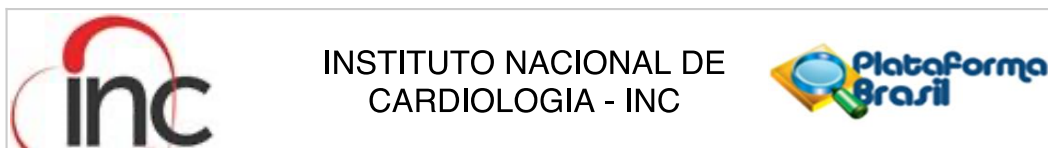
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.988.751

- Angiografia quantitativa coronária (QCA) entre 30-60 % em Tronco de Coronária Esquerda; Critérios de exclusão:
- IAM com supra desnível de segmento ST nas primeiras 72 horas (3 dias);
- Alergia a contraste, adenosina;
- Pacientes com asma ou Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Isquemia refratária (síndrome coronariana aguda) ou instabilidade hemodinâmica (pressão arterial < 90 mmHg);
- Arritmias de base ou BAV avançado (fibrilação atrial ou taquiarritmias, bloqueios atrioventriculares, bradicardia com FC menor que 50 bpm)
- Lesão extremamente tortuosa ou calcificada;
- Insuficiência renal (creatinina sérica maior que 1.5 mg/dl);
- Lesão em ponte de safena ou anastomose de artéria mamária;
- Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo grave

Número previsto de participantes:

Dado o método do procedimento e o desenho do estudo, foram pareados o procedimento ouro versus cada procedimento isoladamente. Foi calculado o tamanho amostral de cada par de comparação e observou-se qual comparação resultaria em um tamanho amostral maior. O valor utilizado para o cálculo amostral foi a sensibilidade dos testes com erro de 0,05 e poder de 0.80. O tamanho amostral resultante foi de 94 pacientes. Estima-se assim um número de 100 participantes no período de 19 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Comparar os resultados da avaliação fisiológica coronariana invasiva realizada por diferentes métodos em pacientes com doença arterial coronariana submetidos a coronariografia diagnóstica no INC.

Específicos:

Avaliar os quatro índices disponíveis no laboratório de Hemodinâmica do INC para avaliação fisiológica em lesões intermediárias: Pd/Pa (repouso), IFR (repouso), cFFR (hiperemia parcial) FFR (hiperemia máxima);

Avaliar a correlação entre FFR e IFR em condições com grande área de miocárdio em risco, como lesões de tronco de coronária esquerda e artéria descendente anterior proximal;

Avaliar a correlação entre FFR e IFR em condições em que a máxima hiperemia não está

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

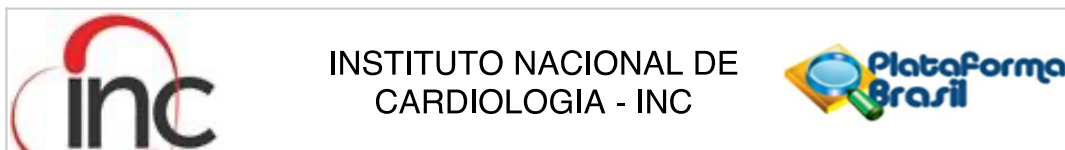
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.988.751

inteiramente no período diastólico, como na avaliação de artéria coronária direita; Avaliar a correlação entre FFR e IFR nas lesões seriadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do procedimento de avaliação fisiológica invasiva são relacionados a passagem da guia pelo leito da artéria coronária, e teoricamente incluem dissecação, vasospasmo ou oclusão da mesma. Destes, a única complicação descrita nos estudos randomizados, de caráter transitório, é o vasospasmo coronariano, para o qual se utiliza na própria metodologia do método o emprego do nitrato intra coronariano anterior a passagem da guia de pressão invasiva.

No INC utilizamos a avaliação fisiológica invasiva há vários anos sem nenhum caso de complicação mecânica. Isto deve-se ao fato dos operadores serem altamente experientes, bem como a evolução tecnológica das guias de avaliação invasiva, que hoje tem desempenho semelhante a uma guia normal. As complicações decorrentes ao uso de adenosina, incluem sensação de falta de ar (inerente a hiperemia miocárdica, transitória e sem efeito adverso), bradicardia, e hipotensão arterial. A meia vida da droga é de alguns segundos e assim todos esses efeitos tem curta duração.

Benefícios:

Uma vez que o INC possui um papel definidor de estratégias na cardiologia do Rio de Janeiro e nacional, e tendo em vista o expressivo número de procedimentos hemodinâmicos realizados na instituição, que a tornam líder neste cenário, este estudo tem o potencial de fornecer dados inéditos e extremamente relevantes no âmbito da avaliação funcional coronariana no laboratório de hemodinâmica, de forma a melhor conduzir os procedimentos, numa estratégia ao mesmo tempo ideal para o paciente e capaz de otimizar os recursos do sistema único de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância clínica e científica na área de doença coronariana.

Projeto de pesquisa com boa fundamentação teórica e embasamento clínico

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- TCUD.
- Avaliação da comissão científica do INC.
- Carta de anuência da Instituição (assinada pela diretoria).
- TCLE: de modo geral, está escrito com linguagem adequada para o entendimento dos pacientes.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

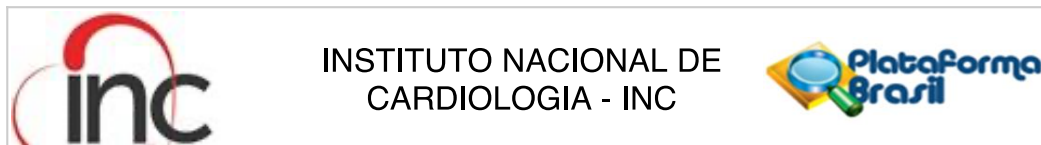
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.988.751

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências descritas no parecer anterior, de número 3.945.054, foram solucionadas de maneira adequada, o projeto pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS/MS 466/12 Capítulo XI Item 2.d cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1483453.pdf	19/04/2020 22:42:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_correlacao_medidas_isquemia.docx	19/04/2020 22:40:47	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	carta_Resposta_pendencias_CEP.docx	19/04/2020 22:35:11	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_Marcelo.pdf	26/03/2020 21:29:40	marcelo lemos ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_emenda_final.docx	10/02/2020 10:57:08	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	Avaliacao_marcelo.pdf	27/01/2020 18:26:43	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	Carta_anuencia_Marcelo.pdf	27/01/2020 18:25:34	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	TCUD_Marcelo.pdf	27/01/2020 10:02:58	marcelo lemos ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

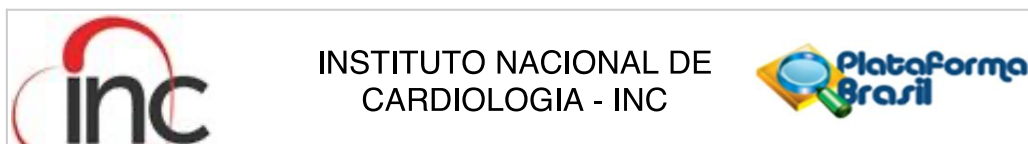
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.988.751

RIO DE JANEIRO, 24 de Abril de 2020

Assinado por:
Eduardo Vera Tibiriçá
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

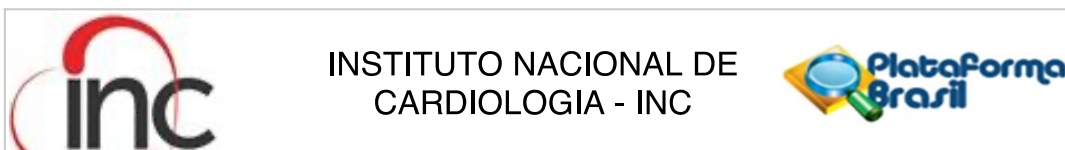
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE MEDIDAS FISIOLÓGICAS DE ISQUEMIA NO LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA: Pd/Pa, IFR, cFFR E FFR EM LESÕES INTERMEDIÁRIAS DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS PRINCIPAIS

Pesquisador: marcelo lemos ribeiro

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 28368620.7.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.973.176

Apresentação do Projeto:

A reserva fracionada de fluxo (fractional flow reserve, ou FFR) é uma medida objetiva da relação entre duas pressões (pD, pressão distal na artéria coronária estudada e pA, pressão na aorta ao nível da origem coronariana), obtida durante hiperemia máxima com vasodilatadores da microcirculação, principalmente adenosina. Atualmente, o FFR é considerado o padrão ouro para a avaliação de isquemia no laboratório de Hemodinâmica, em pacientes com doença coronariana estável. Isto se deve ao resultado de múltiplos estudos randomizados, que demonstraram melhor prognóstico dos pacientes quando o critério de FFR positivo (menor que 0.80) foi utilizado na determinação do tratamento: menor uso de revascularização em lesões intermediárias, maior resolução de angina e das alterações segmentares da contratilidade miocárdica nas lesões

revascularizadas (comparando com o tratamento clínico), custo-efetividade superior ao uso da angiografia simples, e menor incidência de eventos cardíacos maiores a médio prazo. Entretanto, o método permanece pouco utilizado mundialmente. Alguns pacientes apresentam efeitos colaterais com a adenosina, e este medicamento encontra-se indisponível em alguns mercados. Recentemente, estudos randomizados utilizando um método livre de adenosina, baseado nas medidas do gradiente de pressão obtidas em repouso durante um período específico da diástole (IFR), mostraram um prognóstico

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

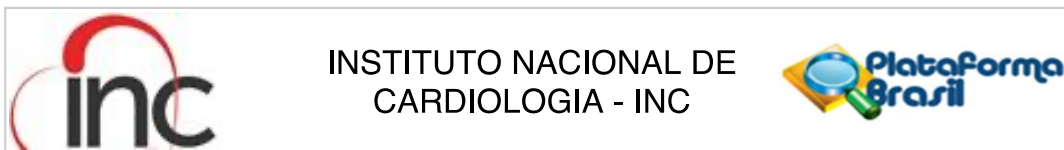
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.973.176

semelhante aos resultados obtidos com o uso do FFR. Outros métodos, como a simples medição da relação entre a pressão distal intra coronariana e a pressão proximal na aorta durante todo o ciclo cardíaco (Pd/Pa), ou a indução de uma hiperemia apenas parcial com a injeção de contraste intracoronário na avaliação deste mesmo gradiente (cFFR), têm sido propostos como alternativas para determinar o significado de uma lesão aterosclerótica de forma mais rápida e com menor custo. Deste modo, para entendermos melhor as vantagens e limitações de cada método, propomos, nos pacientes encaminhados ao Serviço de Hemodinâmica do INC para avaliação fisiológica invasiva, utilizar os quatro índices sequencialmente e comparar seus resultados, visando trazer mais subsídios ao uso científico destas tecnologias.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Podem os métodos de avaliação fisiológica invasiva independentes da adenosina ampliar de forma sistemática o uso desta tecnologia? Em que situações seu uso está indicado? Em que situações sua aplicação deve ser complementada com FFR? Qual a correlação real entre o IFR (OU DFR), Contraste FFR ou Pd/Pa frente ao padrão ouro, FFR?

Objetivo Primário:

Correlacionar os quatro índices disponíveis em nossos laboratório de Hemodinâmica para avaliação fisiológica em lesões intermediárias: Pd/Pa (repouso), IFR OU DFR(repouso), cFFR (hiperemia) FFR (hiperemia)

Objetivo Secundário:

Avaliar a correlação entre FFR e IFR/DFR em condições com grande área de miocárdio em risco, como lesões de tronco de coronária esquerda e artéria descendente anterior proximal ;

Avaliar a correlação entre FFR e IFR/DFR em condições em que a máxima hiperemia não está inteiramente no período diastólico, como na avaliação de artéria coronária direita;

- Avaliar a correlação entre FFR e IFR/DFR nas lesões seriadas

- Correlacionar os achados da avaliação fisiológica com as características clínicas dos pacientes(sexo, presença de diabetes, entre outras)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos do procedimento de avaliação fisiológica invasiva são relacionados a passagem da guia 0.014 pelo leito da artéria coronária, e teoricamente incluem dissecção, vasospasmo ou oclusão da mesma. Destes, a única complicação descrita nos estudos randomizados, de caráter transitório, é o vasospasmo coronariano, para o qual se utiliza na própria metodologia do método o emprego do

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

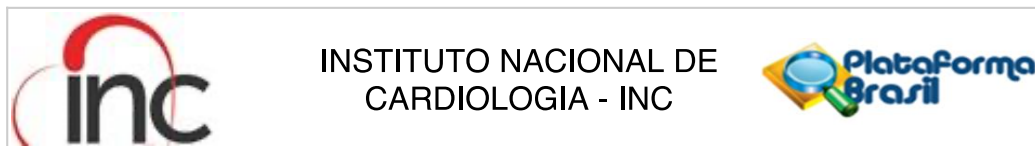
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.973.176

nitrito intra coronariano anterior a passagem da guia de pressão invasiva. No INC utilizamos a avaliação fisiológica invasiva há vários anos sem nenhum caso de complicação mecânica. Isto deve-se ao fato dos operadores serem altamente experientes, bem como a evolução tecnológica das guias de avaliação invasiva, que hoje tem desempenho semelhante a uma guia 0.014 normal. As complicações decorrentes ao uso de adenosina, incluem sensação de falta de ar (inerente a hiperemia miocárdica, transitória e sem efeito adverso), bradicardia, e hipotensão arterial. A meia vida da droga é de alguns segundos e assim todos esses efeitos tem curta duração.

Benefícios:

Uma vez que o INC possui um papel definidor de estratégias na cardiologia do Rio de Janeiro e nacional, e tendo em vista o expressivo número de procedimentos hemodinâmicos realizados na instituição, que a tornam líder neste cenário, este estudo tem o potencial de fornecer dados inéditos e extremamente relevantes no âmbito da avaliação funcional coronariana no laboratório de hemodinâmica, de forma a melhor conduzir os procedimentos, numa estratégia ao mesmo tempo ideal para o paciente e capaz de otimizar os recursos do sistema único de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Devido a ocorrência de pregão público para aquisição das guias de avaliação fisiológica invasiva, não temos mais disponibilidade da guia capaz de mensurar o IFR, permanecendo inalterada a capacidade de mensuração dos métodos C-FFR, FFR e PD/Pa e acrescentando o novo método diastólico de mensuração em repouso DFR. Já foi cientificamente comprovado que os métodos não hiperêmicos IFR e DFR são equivalentes, inclusive com mesmo índice de corte para positividade (0.89) e correlação superior a 0,98 conforme a literatura (REFERÊNCIA 17). Esta emenda não implica nenhuma mudança em metodologia, ou tempo de execução dos procedimentos, ou aumento de riscos. Ao contrário, a guia de pressão invasiva por empregar tecnologia de fibra ótica tem desempenho superior ao anterior e torna o estudo mais contemporâneo. Propomos a utilização deste método em 43 pacientes consecutivos, e portanto o aumento do quantitativo total do estudo para 120 pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ver parecer inicial

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem inadequações.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

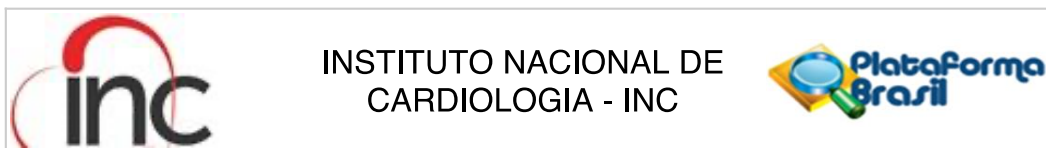
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.973.176

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1817045_E1.pdf	27/08/2021 22:23:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_correlacao_medidas_isquemia.docx	19/04/2020 22:40:47	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	carta_Resposta_pendencias_CEP.docx	19/04/2020 22:35:11	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_Marcelo.pdf	26/03/2020 21:29:40	marcelo lemos ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_emenda_final.docx	10/02/2020 10:57:08	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	Avaliacao_marcelo.pdf	27/01/2020 18:26:43	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	Carta_anuencia_Marcelo.pdf	27/01/2020 18:25:34	marcelo lemos ribeiro	Aceito
Outros	TCUD_Marcelo.pdf	27/01/2020 10:02:58	marcelo lemos ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Setembro de 2021

Assinado por:
Eduardo Vera Tibiriçá
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com