

Fernando Mendes Sant'Anna

**Influência da avaliação rotineira do fluxo fracionado de
reserva durante intervenções coronárias percutâneas
na estratégia terapêutica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Expedito Eustáquio
Ribeiro da Silva

São Paulo
2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sant'Anna, Fernando Mendes

**Influência da avaliação rotineira do fluxo fracionado de reserva durante
intervenções coronárias percutâneas na estratégia terapêutica** / Fernando Mendes
Sant'Anna. -- São Paulo, 2006.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva.

Descritores: 1.Arteriosclerose coronária 2.Circulação coronária/fisiologia
3.Angioplastia transluminal percutânea coronária 4.Contenedores 5.Adulto

USP/FM/SBD-152/06

Dedico esta tese

*À **CLÁUDIA**, minha esposa querida e o grande amor de minha vida,
aos queridos filhos **LUCAS** e **MARIANA**, meus mais preciosos tesouros,
aos meus pais **PAULO ROBERTO** e **MARIA CECÍLIA**, pela educação que me deram,
a minha maior incentivadora e para sempre amada avó **OLGA**.*

Ao Prof. Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva, meu orientador, meus mais sinceros agradecimentos por todos os ensinamentos, pela paciência e principalmente por ter acreditado em mim e em minha proposta de estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Nico H. J. Pijls**, pioneiro no conceito e aplicações clínicas do fluxo fracionado de reserva do miocárdio, por todo o apoio, suporte técnico e incansável paciência ao revisar todo o protocolo do estudo assim como pelas valiosas sugestões na interpretação dos resultados e discussão dos dados.

Ao **Prof. Dr. Siguemituzo Ariê**, hoje não mais entre nós, por ter me ensinado o valor do trabalho.

Ao **Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz**, **Prof. Dr. Eulógio Martinez Filho** e **Prof. Dr. Fábio Sândoli de Brito Jr.**, membros da banca de qualificação, pelas valiosas contribuições para a redação final dessa tese.

Aos **Drs. Carlos Alberto Mussel Barrozo** e **Rogério Cerqueira Garcia de Freitas**, meus sócios e amigos, pelo apoio que me deram durante o árduo percurso percorrido até a conclusão do doutorado.

Aos **Drs. Leonardo Alves Batista** e **Fábio Machado Ventura**, companheiros do dia a dia, por toda a ajuda na coleta de dados e colaboração inestimável na realização dos procedimentos, fundamentais para a concretização desse estudo.

Aos **Drs. Haroldo Adans Ferraz e Leonardo Buckzynski**, da equipe de cirurgia cardíaca, por estarem sempre presentes em todos os procedimentos, pacientemente nos fornecendo a retaguarda cirúrgica que nos torna mais seguros diante de novos desafios.

Ao **Dr. Paulo Roberto Mussel Barrozo**, pela sua visão da medicina atual e pelo constante incentivo à realização dessa tese.

Ao **Prof. Dr. Marco Aurélio Pinho de Oliveira, Prof^a. Dra. Nilza Nunes da Silva** e a **Sra. Regina Bernal**, pelos valiosos conselhos com relação ao tratamento e análise estatística dos dados.

Ao **Prof. Dr. Honomar Ferreira de Souza**, homem íntegro, competente e dedicado ao ensino, um exemplo que procurei seguir durante a execução desse estudo.

Ao **Dr. João Batista de Freitas Guimarães** e a **Dra. Cristina Mendes Sant'Anna**, pela atenção e carinho com que me abrigaram em sua casa durante alguns períodos do doutorado.

Ao **Prof. Dr. Guilherme Mendes Sant'Anna** e a **Dra. Ana Maria Guilhon de Araújo Sant'Anna**, médicos e pesquisadores de elevado gabarito cujos exemplos de vida foram importantes durante todo o desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus irmãos **Alberto Mendes Sant'Anna** e **Paulo Roberto Sant'Anna Jr.**, pelo apoio logístico recebido em todos os momentos do estudo.

A **Dra. Fabiana Mendes Conti** e ao **Sr. Fábio Mendes Marzano**, pelo incentivo recebido, pelo brilhantismo de ambos e pelo grande carinho que sempre tiveram para comigo.

Ao corpo de enfermagem do Hospital Santa Helena, em especial aos técnicos de enfermagem **Luciana Félix da Silva**, **Marco Antônio Rodrigues da Silva** e **Fábio Boiça da Costa**, do Serviço de Hemodinâmica, pela disponibilidade, competência, dedicação aos pacientes e colaboração exemplares.

Ao **Sr. Wagner José Bull**, meu *Sensei*, por ter me ensinado que tudo é possível desde que feito com sinceridade e amor.

A **Sra. Maria Célia Marzano**, minha segunda mãe, por tudo que fez por mim até hoje e por ser uma das pessoas que mais acredita em minha capacidade.

Ao **Sr. Carlos Bonacossa** e **Sra. Gledes Maria de Paula Bonacossa**, cujo exemplo de vida, de estrutura familiar e de como se portar diante das dificuldades, foi um dos alicerces que me deram força para prosseguir até o final dessa pesquisa.

Aos **pacientes** do Hospital Santa Helena que gentilmente compreenderam e colaboraram com esse estudo, sem os quais o mesmo não teria sido possível.

ÍNDICE

Resumo	x
Summary	xi
1. INTRODUÇÃO	1-13
1.1. Regulação do fluxo sanguíneo do miocárdio.....	2-4
1.2. Fisiopatologia da isquemia coronária	4,5
1.3. Limitações dos métodos existentes para detecção de isquemia.....	5-7
1.4. Fluxo fracionado de reserva do miocárdio.....	7-12
1.5. Utilizando o FFR na prática clínica	12-13
2. OBJETIVOS	14,15
3. MÉTODOS	16-24
3.1. Casuística.....	17,18
3.1.1. Critérios de inclusão.....	17
3.1.2. Critérios de exclusão.....	18
3.2. Desenho do Estudo	19
3.3. Métodos	20-24
3.3.1. Cateterismo cardíaco e medidas pressóricas intracoronárias	20,21
3.3.2. Classificação das lesões e mudança na estratégia terapêutica	21,22
3.3.3. Angiografia coronária quantitativa (QCA)	22
3.3.4. Análise estatística	23,24
4. RESULTADOS	25-35
4.1. Perfil clínico	26,27

4.2.	Resultados angiográficos e hemodinâmicos	27-35
5.	DISCUSSÃO	36-43
5.1.	FFR como guia da estratégia terapêutica.....	37,38
5.2.	FFR orientando decisões clínicas na DAC	39-41
5.3.	Vantagens do FFR na detecção de isquemia.....	41,42
5.4.	Stents farmacológicos	42,43
5.5.	Limitações do estudo.....	43
6.	CONCLUSÕES	44-45
7.	ANEXOS	46-54
7.1.	Anexo A	47-49
7.2.	Anexo B	50-54
8.	REFERÊNCIAS	55-65

RESUMO

Sant'Anna FM. *Influência da avaliação rotineira do fluxo fracionado de reserva durante intervenções coronárias percutâneas na estratégia terapêutica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

FUNDAMENTOS: Na prática clínica uma questão importante no manuseio da doença aterosclerótica coronária (DAC) é definir quais lesões estão associadas com isquemia coronária e que devem ser tratadas. Por outro lado, o valor da medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) na avaliação da DAC está muito bem estabelecido. O FFR é capaz de definir as lesões que realmente merecem tratamento. No entanto, algumas vezes, a seleção das lesões que devem ser tratadas é feita baseada em critérios angiográficos. O principal objetivo desse estudo é avaliar a percentagem de mudança na estratégia terapêutica inicialmente planejada, após a medida do FFR, em todas as intervenções percutâneas (ICP) eletivas realizadas em nosso Serviço durante um período contínuo de tempo.

MÉTODOS: Todos os pacientes agendados para ICP eletivas de Outubro de 2004 a Abril de 2005 foram incluídos no estudo exceto aqueles com oclusão crônica. Duzentos e cinquenta pacientes e 471 vasos com pelo menos uma lesão $\geq 50\%$ pela estimativa visual com indicação de implante de *stent* foram avaliados medindo-se o FFR. Antes da PCI 3 cardiologistas reviam o angiograma e classificavam as lesões em 2 categorias, lesões que deveriam ser tratadas e lesões que não deveriam ser. Após a medida do FFR a decisão sobre o tratamento da estenose em questão foi baseada no valor do mesmo: $\text{FFR} \geq 0,75$ a lesão não era tratada; $\text{FFR} < 0,75$ a lesão era tratada.

RESULTADOS: Foi possível obter o FFR em 452 lesões (96%). O diâmetro de estenose médio foi de $62 \pm 12\%$ e o FFR médio foi $0,67 \pm 0,17$. Em 68% das lesões a estratégia planejada de acordo com a angiografia foi seguida e em 32% houve mudança de estratégia com base no FFR. Em 100 estenoses (22%) nenhuma ICP foi realizada e em 44 estenoses (10%) algum tipo de revascularização foi feita apesar da lesão não ter sido considerada significativa pela angiografia. Em 48% dos pacientes houve pelo menos 1 estenose na qual a decisão terapêutica foi mudada após a avaliação fisiológica invasiva.

CONCLUSÕES: Neste estudo prospectivo, não seletivo e que representa o mundo real das ICP, 32% das lesões coronárias e 48% dos pacientes teriam recebido tratamento diferente se somente a estimativa visual da angiografia fosse seguida, enfatizando a utilidade da avaliação fisiológica invasiva como uma importante ferramenta auxiliar nas tomadas de decisão durante as intervenções percutâneas.

SUMMARY

Sant'Anna FM. *Influence of Routine Assessment of Fractional Flow Reserve on Decision Making During Coronary Interventions* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006.

BACKGROUND: In complex and multivessel coronary artery disease, it is often difficult to assess which lesions are associated with reversible ischemia and should be stented. Fractional flow reserve (FFR) is a well established methodology to indicate which lesions are culprit or not. Yet, frequently the selection of lesions to be stented is based on the angiogram alone. The main aim of this study in patients admitted for elective percutaneous coronary intervention (PCI) was to evaluate the percentage of change in the initial therapeutic plan if decision is based on FFR measurement rather than on angiographic assessment.

METHODS: All patients scheduled for elective PCI between October 2004 and April 2005 were included in the study except those with chronic total occlusion. Two hundred and fifty patients and 471 arteries with a stenosis $\geq 50\%$ by visual estimation and initially selected to be stented were assessed by FFR measurements. Before PCI, 3 cardiologists independently reviewed the diagnostic angiogram and classified lesions as those that should be treated by PCI by visual assessment and those that should not be treated. Next, the decision to stent was based upon FFR measurement. If FFR was < 0.75 , actual stenting was performed; if FFR was ≥ 0.75 , no interventional treatment was given.

RESULTS: It was possible to perform optimal pressure measurements and FFR determinations in 452 (96%) lesions. Mean diameter stenosis was $62 \pm 12\%$ and average FFR 0.67 ± 0.17 . In 68% of the stenoses initial therapeutic strategy as assessed from the angiogram was followed and in 32% there was a change in the planned approach based on FFR. In 100 stenoses (22%) PCI planned on the basis of angiography was deferred, and in 44 stenoses (10%) revascularization was performed although such stenosis was not considered as ischemia-related on the angiogram. In 48% of the patients there was at least one lesion in which the treatment decision was changed after physiologic measurements.

CONCLUSIONS: In this prospective, non-selective, but complete study representing the real world of PCI, 32% of the coronary stenoses and 48% of patients would have received a different treatment if solely the visual assessment by angiography was followed, stressing the utility of physiologic assessment in refining decision making during PCI.

1 INTRODUÇÃO

Pouco mais de dois séculos atrás Heberden descreveu um tipo característico de dor torácica mais tarde associado com lesões estenóticas de artérias coronárias. Com o desenvolvimento da cineangiocoronariografia¹, em 1959, tornou-se possível visualizar essas estenoses *in vivo* e rapidamente a angiografia transformou-se no padrão ouro para avaliação da doença aterosclerótica coronária (DAC). No entanto, nos últimos 20 anos começou-se a se entender melhor a relação entre os achados angiográficos e o fluxo de sangue para o miocárdio e constatou-se que a angiografia, embora de grande valor, apresenta algumas limitações, particularmente em lesões intermediárias.

De modo a entender melhor o que acontece no miocárdio isquêmico, é importante que sejam bem compreendidos os mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo do miocárdio, abordados nos parágrafos abaixo.

1.1 Regulação do fluxo sanguíneo do miocárdio

Em contraste com todos os outros órgãos, o fluxo sanguíneo para o miocárdio (fluxo arterial coronário) ocorre predominantemente durante a diástole. Durante vasodilatação máxima tanto o fluxo diastólico quanto o sistólico aumentam, porém o componente sistólico corresponde a menos do que 25% do fluxo total^{2,3}. Assim, embora o fluxo coronário seja necessário para sustentar a contração miocárdica, esta última é prejudicial à perfusão coronária.

Em indivíduos saudáveis, o fluxo sanguíneo para o miocárdio é controlado principalmente pela pressão de perfusão do miocárdio⁴, que representa aproximadamente 5% do débito cardíaco em condições basais. Mesmo em condições basais a demanda de oxigênio (O₂) pelo miocárdio é elevada (8-10 ml/min/100g de tecido) se comparada com a do músculo esquelético (0,5

ml/min/100g)⁵. Uma densa rede de capilares se encontra adaptada para se adequar a este elevado consumo. No entanto, a extração de oxigênio pelo miocárdio já é praticamente o máximo que esta rede pode suportar, sendo muito mais alta que a extração de oxigênio em qualquer outro órgão. Por isto, como a extração de O₂ não pode aumentar muito mais, a circulação coronária só consegue aumentar o aporte de O₂ aumentando o fluxo sanguíneo para o miocárdio. Esse fluxo possui vários mecanismos de controle, a saber: auto-regulação intrínseca, forças compressivas externas, regulação neural, demanda metabólica e fatores endoteliais. Os dois mais importantes são a auto-regulação e os fatores endoteliais que serão abordados logo a seguir.

A auto-regulação se refere aos mecanismos que mantêm o fluxo constante quando a pressão de perfusão varia⁶. Estudos realizados em seres humanos mostram que a perfusão do miocárdio é mantida constante por esses mecanismos auto-regulatórios mesmo com pressões de perfusão da ordem de 45 mmHg^{7,8}. Vários mecanismos foram propostos para explicar essa teoria da auto-regulação, mas o que mais encontra respaldo na literatura médica é o da auto-regulação metabólica local, segundo o qual vários mediadores metabólicos locais, como o O₂, CO₂, potássio, cálcio e a adenosina têm sua concentração local alterada durante a hipóxia. A adenosina, por exemplo, é um potente vasodilatador embora a administração de antagonistas da mesma (como a aminofilina) não altere o aumento de fluxo sanguíneo para o miocárdio durante o estímulo atrial por marca-passo⁹.

O endotélio coronário desempenha um papel importante na regulação do tônus vasomotor das artérias epicárdicas¹⁰. Entre as várias substâncias vasoativas constantemente liberadas pelo endotélio, o óxido nítrico tem recebido atenção

especial. Vários estímulos podem contribuir para a liberação dessas substâncias, como hipóxia, produtos de degradação das plaquetas, trombina, aumento do estresse endotelial etc. Estas substâncias induzem o relaxamento das células musculares lisas subendoteliais diminuindo o tônus vascular. Existem evidências cada vez mais fortes que o óxido nítrico contribui para manter a perfusão distal do miocárdio durante o exercício em pacientes portadores de estenose coronária¹¹⁻¹⁴.

1.2 Fisiopatologia da isquemia coronária

Artérias coronárias normais à angiografia não opõem praticamente nenhuma resistência ao fluxo de sangue. Quando uma estenose se desenvolve no interior do vaso, nota-se uma queda da pressão sangüínea através desta obstrução. Observa-se a seguir que a microcirculação (vasos com diâmetro menor que 400 μm) se dilata para compensar a pressão de perfusão reduzida de modo a manter normal o fluxo de sangue para o miocárdio em repouso. Esta vasodilatação é mediada por vários mecanismos de regulação, já discutidos anteriormente, como a liberação de adenosina, a própria hipóxia, a liberação de óxido nítrico e outros. É por isto que a maioria dos pacientes com obstruções coronárias não apresentam sintomas de isquemia em repouso. No entanto, durante o exercício, a capacidade da microcirculação de se dilatar ainda mais estará reduzida e rapidamente a demanda de oxigênio pelo miocárdio se tornará maior do que a oferta, resultando em isquemia.

O fluxo coronário nos seres humanos e outros mamíferos pode aumentar cerca de 3,5 a 8 vezes seu valor basal. Quando uma estenose coronária estimula a dilatação da microcirculação e limita o fluxo sangüíneo máximo ela pode ser considerada significativa¹⁵. A magnitude desta obstrução pode ser medida como um gradiente de pressão através da lesão ou como uma redução do fluxo de

reserva coronário, que é a capacidade da artéria de aumentar seu fluxo sangüíneo em resposta a um estímulo fisiológico.

Cordas-guia de fino calibre e com sensores na ponta foram desenvolvidas e tornaram possível medir o fluxo de reserva coronário e o gradiente de pressão através de uma obstrução calculando o efeito desta última no fluxo de sangue para o miocárdio. Sabe-se que praticamente não existe alteração no fluxo sangüíneo máximo até que pelo menos 50% do diâmetro do vaso esteja acometido (em estenoses concêntricas). Da mesma forma a isquemia em repouso raramente ocorre em obstruções menores do que 90%. Logo, na ausência de vasoconstrição coronária ou de doença de microcirculação é necessária uma estenose moderada ou importante para comprometer o fluxo sangüíneo do miocárdio⁴.

1.3 Limitações dos métodos existentes para detecção de isquemia

A cineangiocoronariografia, considerada padrão-ouro para definição de DAC, pode falhar na avaliação da significância de determinadas estenoses¹⁶⁻¹⁹, principalmente naquelas ditas moderadas (< 70%). A aterosclerose é uma doença da parede da artéria enquanto a angiografia é uma imagem da luz do vaso. Quando uma estenose é avaliada apenas pela angiografia o segmento estenótico é comparado com a luz do vaso adjacente, presumivelmente, mas não necessariamente “normal”. Fica fácil entender que o grau de estenose pode facilmente ser subestimado se houver doença aterosclerótica difusa ao longo da artéria, ou superestimado quando existe dilatação coronária adjacente. Tal limitação é particularmente importante em pacientes com lesões intermediárias¹⁹⁻²¹ e doença multi-arterial^{22,23}. Além disto, na maioria dos ensaios clínicos em cardiologia intervencionista, a estimativa visual (subjetiva) da estenose coronária

realizada por 2 ou 3 cardiologistas experientes é utilizada para definir o diâmetro de estenose da coronária. Um estudo recente publicado por Fisher e cols²¹ mostrou que nem a estimativa visual e tampouco a angiografia coronária quantitativa (QCA) podem definir com precisão a significância da maioria das estenoses coronárias moderadas. Nesse estudo chama a atenção o baixo grau de concordância (25%) quanto ao grau de lesão pela estimativa visual entre os 3 cardiologistas revisores.

O ultra-som intracoronário vem ganhando cada vez mais espaço no universo da cardiologia intervencionista, principalmente depois da publicação dos estudos conduzidos por De Scheerder e cols²⁴ sobre a correlação da angiografia com o ultra-som e por Abizaid e cols²⁵ no qual os autores definem parâmetros ultrasonográficos que apresentam maior correlação com isquemia coronária. No entanto, o ultra-som intravascular (IVUS) avalia um aspecto anatômico da circulação coronária e não funcional. Com o ultra-som pode-se inferir se existe ou não isquemia, porém o método não foi concebido para analisar objetivamente a presença de isquemia.

Outro índice invasivo utilizado para detecção de isquemia é o fluxo coronário de reserva (FCR)²⁶. Ele é obtido posicionando-se uma corda guia 0.014" munida de um sensor tipo *doppler* em sua extremidade utilizado para medir a velocidade do fluxo coronário em repouso e durante hiperemia. O FCR pode ser definido como a relação entre o fluxo hiperêmico e o de repouso²⁷. Seu valor normal é variável embora valores ≤ 2 sejam estejam em geral associados com cintilografia de perfusão positiva para isquemia²⁸. O FCR fornece um quadro geral do sistema coronário levando em conta tanto os vasos epicárdicos quanto a microcirculação. No entanto, entre suas desvantagens temos o fato do mesmo não ser específico

para cada lesão, se alterar facilmente diante de variações nas condições hemodinâmicas (hipotensão, taquicardia etc.), não ter um valor normal claramente definido assim como seus valores de corte para definição de isquemia serem muito variáveis^{29,30}. Por esses motivos hoje em dia o FCR é cada vez menos utilizado na prática clínica já tendo sido praticamente abandonado em muitos centros de pesquisa.

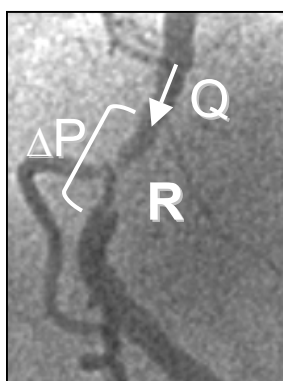
Testes não invasivos como o teste de esforço, a cintilografia de perfusão do miocárdio e o ecocardiograma com *stress* vêm sendo realizados para determinar a importância fisiológica das lesões coronárias, comparando-os com a angiografia. Vários resultados conflitantes foram observados principalmente sob condições clínicas que reduzem a capacidade de dilatação compensatória da microcirculação (hipertensão arterial, hipertrofia miocárdica etc...).

Por outro lado, esses mesmos testes não invasivos, embora extremamente úteis, apresentam também importantes limitações não só nas condições acima expostas como também em pacientes com lesões multi-arteriais³¹. Nestes, mesmo a cintilografia de perfusão tem dificuldade em determinar quais seriam as lesões culpadas pelos sintomas de isquemia e conseqüentemente qual a melhor estratégia terapêutica (angioplastia de um ou mais vasos, tratamento clínico apenas ou cirurgia de revascularização)^{31,32}.

1.4 Fluxo fracionado de reserva do miocárdio

Com o objetivo de resolver estas deficiências dos métodos invasivos e não invasivos de avaliação da DAC, Pijls, DeBruyne e colaboradores desenvolveram o conceito do **fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR)**^{33,34}. O FFR pode ser definido como o fluxo sanguíneo máximo para o miocárdio na presença de

uma determinada estenose (ou estenoses), dividido por este mesmo fluxo se não houvesse nenhuma estenose (Figuras 1a e 1b). Este índice representa a fração do fluxo miocárdico máximo normal que poderá ser atingido a despeito da presença da estenose. O FFR pode ser facilmente determinado dividindo-se a pressão média distal à lesão coronária pela pressão média em aorta durante vasodilatação máxima (induzida por papaverina ou adenosina intracoronárias ou adenosina intravenosa). Um FFR de 0,60 significa que a quantidade máxima de sangue (e oxigênio) que irriga aquela área específica do miocárdio atinge apenas 60% do que atingiria se a artéria responsável fosse completamente normal. Se, após uma intervenção percutânea, o FFR aumentar para 0,90 isto significa que o fluxo máximo alcançável para a área de miocárdio suprida por aquela artéria (e conseqüentemente o suprimento de oxigênio) aumentou em 50% e é agora 90% do valor atingível se a artéria fosse completamente normal.



Equação Hidráulica

Pressão (ΔP) = Fluxo (Q) x Resistência (R)

$$Q = \Delta P / R$$

$$FFR_{\text{mio}} = \frac{Q^{\text{Estenose}}}{Q^{\text{Normal}}} = \frac{(P_d - P_v) / R_{\text{mio}}}{(P_A - P_v) / R_{\text{mio}}} = \frac{P_d}{P_A}$$

Figura 1a – Representação esquemática de como se determina o FFR. Q^{Estenose} : fluxo sanguíneo máximo durante hiperemia na presença de estenose; Q^{Normal} : fluxo sanguíneo máximo durante hiperemia na ausência de estenose; P_A : pressão média de aorta durante hiperemia máxima; P_d : pressão média distal na coronária durante hiperemia máxima; P_v : pressão venosa média durante hiperemia máxima (como costuma ser pequena considera-se a mesma, para efeito de cálculo, como igual a 0); R_{mio} : resistência dos vasos miocárdicos.

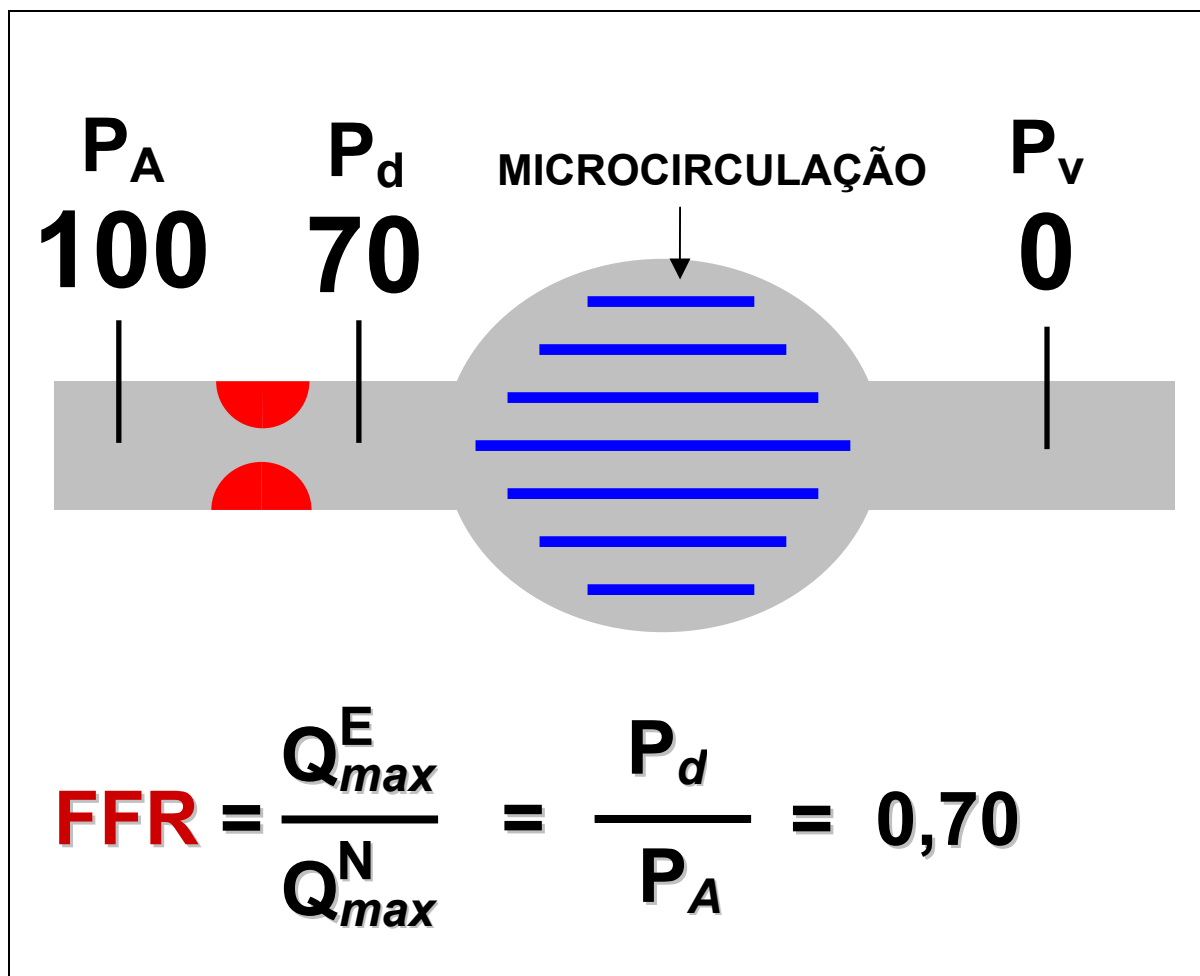


Figura 1b – Representação esquemática do que significa o FFR. Q^E : fluxo sanguíneo máximo durante hiperemia na presença de estenose; Q^N : fluxo sanguíneo máximo durante hiperemia na ausência de estenose.

Vários estudos foram realizados para determinar o valor de corte do FFR, ou seja, abaixo de que valor o mesmo indica isquemia e acima de que valor pode-se descartar a presença desta última³⁴⁻³⁶. O FFR foi comparado com os testes não invasivos mais importantes na detecção de isquemia coronária e apresentou correlação muito estreita com os mesmos^{33,34,37}. Sua sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia para DAC são maiores do que 90% segundo a maioria dos estudos publicados. A [Figura 2](#) nos mostra uma representação gráfica resumida dos achados desses estudos.

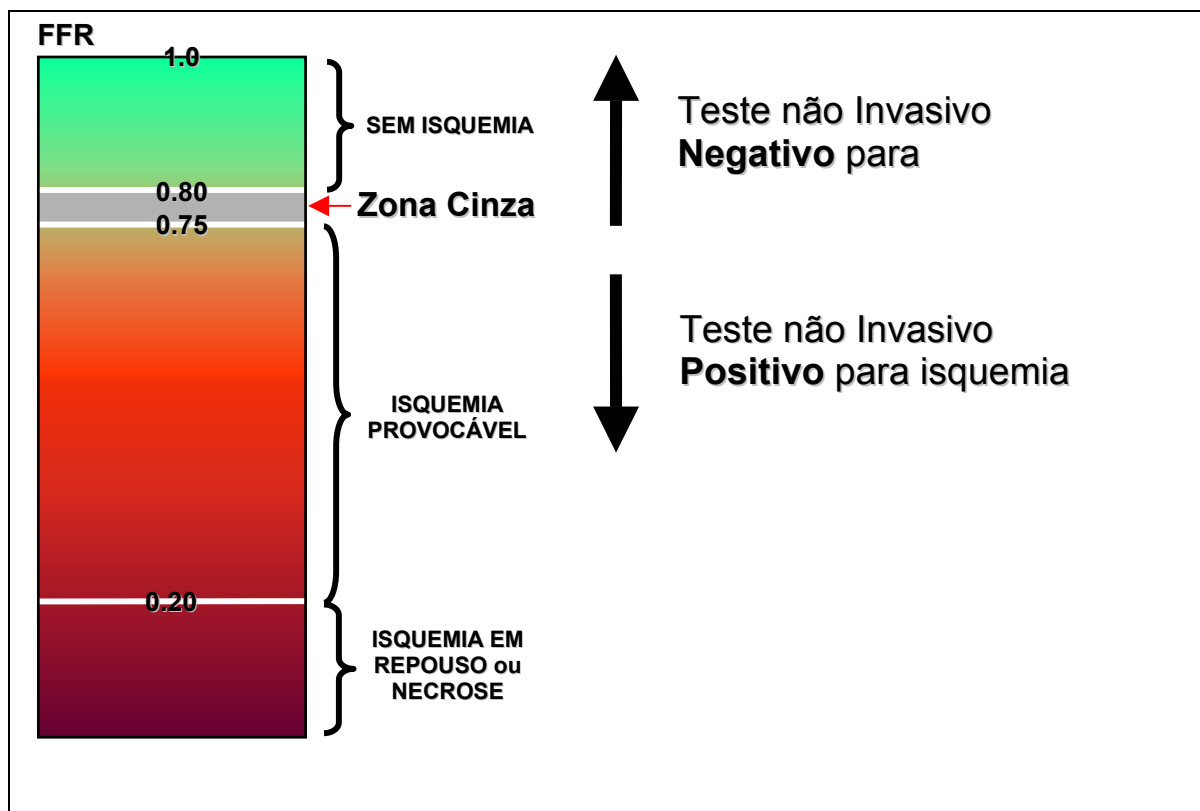


Figura 2 – Valor de corte do FFR: 0,75. Valores abaixo de 0,75 em geral indicam isquemia miocárdica; valores acima de 0,80 na maioria das vezes descartam a presença de isquemia. Nota-se uma zona cinza estreita, entre 0,75 e 0,80, onde deve prevalecer o bom senso clínico na tomada de decisão quanto a tratar ou não determinada obstrução.

Em resumo: o FFR é um índice confiável e robusto, apresenta valor normal de 1, é específico para cada vaso e obstrução, rápido de determinar, altamente reprodutível, não é operador-dependente, valores menores que 0,75 claramente indicam isquemia, não sofre influência da microcirculação e independe do estado hemodinâmico tampouco sofrendo influência da pressão arterial ou frequência cardíaca^{33,34,37}.

Alguns estudos foram realizados para comparar o FFR com o IVUS para definição de isquemia, principalmente nas lesões intermediárias^{38,39}. De acordo

com o estudo de Takagi e cols.³⁸ uma área luminal mínima $< 3,0 \text{ mm}^2$ e área de estenose $> 60\%$ ao IVUS apresentaram boa correlação com FFR menor do que 0,75 ($r^2 \geq 0.60$, $p < 0,0001$). Briguori e cols.³⁹ pesquisaram 53 lesões intermediárias em 43 pacientes, correlacionando os achados de IVUS com as medidas de FFR para identificar quais parâmetros ultrasonográficos se correlacionavam melhor com presença de isquemia pelo FFR. A combinação de área de estenose $> 70\%$ e diâmetro luminal mínimo $\leq 1,8 \text{ mm}$ ao IVUS aumentaram bastante a sensibilidade e especificidade desse método na detecção de isquemia miocárdica (sensibilidade: 100%; especificidade: 76%).

Atualmente existem bem poucas limitações para o uso do FFR. Entre as limitações técnicas podemos citar vasos muito tortuosos e calcificados e oclusões crônicas, onde às vezes é impossível se obter um bom sinal pressórico ou mesmo cruzar a lesão com a corda guia. O FFR também não deve ser usado na fase aguda do infarto agudo do miocárdio e nos primeiros seis dias após o mesmo, quando a capacidade de dilatar a microcirculação e se obter hiperemia máxima pode estar comprometida, fazendo com que o FFR não seja confiável. Após essa fase inicial, no entanto, alguns estudos^{40,41} já mostraram que o mesmo pode ser usado com segurança e fornece resultados bastante semelhantes aos da cintilografia. A hipertrofia ventricular esquerda importante (onde o crescimento do leito vascular não é proporcional ao aumento de massa ventricular) também pode causar algum erro na interpretação FFR, pois como a massa ventricular esquerda está muito aumentada, FFR maiores que 0,75 podem estar mesmo assim associados com isquemia^{42,43}. No que diz respeito à doença de microcirculação, embora a mesma possa alterar um pouco o valor do FFR, ainda assim o mesmo

será capaz de dizer o quanto determinada estenose epicárdica contribui para a ocorrência de isquemia no vaso analisado⁴⁴.

1.5 Utilizando o FFR na prática clínica

Sabe-se que, em pacientes com DAC, a presença de isquemia miocárdica é o fator prognóstico mais importante^{45,46}. De acordo com os consensos do ACC/AHA se existir evidência objetiva de isquemia miocárdica e houver falha da terapêutica medicamentosa em controlar os sintomas do paciente, a revascularização, seja percutânea ou cirúrgica, está indicada⁴⁷.

Entretanto, algumas intervenções coronárias percutâneas (ICP) são realizadas sem avaliação prévia (invasiva ou não) da existência de isquemia^{48,49}, baseadas apenas em critérios angiográficos.

Por outro lado, o FFR já foi bastante validado para avaliar a necessidade ou não de se proceder a uma intervenção em condições clínicas as mais diversas^{40,50,51}, para determinar quais as lesões culpadas por isquemia^{23,36,52} e inclusive para avaliar o resultado das intervenções percutâneas⁵³.

Vários estudos recentemente publicados mostraram que uma estratégia de revascularização orientada pela medida do FFR, tanto em pacientes uni quanto multi-arteriais, está associada com melhores taxas de sobrevida livre de eventos cardíacos e menor incidência de angina pectoris do que a estratégia guiada apenas pelos achados angiográficos⁵⁴⁻⁵⁸.

Ao começarmos a utilizar com maior freqüência a medida do FFR durante intervenções percutâneas em nosso Serviço, particularmente nos pacientes multi-arteriais, notamos que, freqüentemente, nossa estratégia terapêutica inicialmente planejada mudou após a medida do mesmo. Entretanto, ao pesquisarmos na

base de dados *Medline* de 1966 a 2004, não encontramos nenhum estudo analisando qual a percentagem de mudança de estratégia terapêutica com base na avaliação do FFR durante intervenções coronárias percutâneas.

De modo a investigar a influência do FFR na decisão terapêutica final durante intervenções percutâneas eletivas de modo sistemático, decidimos realizar medidas de FFR em todos os pacientes encaminhados para angioplastia coronária eletiva em nosso Serviço durante um período contínuo de 7 (sete) meses, excetuando-se os casos de oclusão crônica do vaso. Dessa forma poderíamos determinar qual a percentagem de mudança na estratégia terapêutica inicialmente planejada, baseada em critérios angiográficos, com aquela efetivamente realizada após a medida do FFR.

2 OBJETIVOS

O **objetivo principal** deste estudo é analisar qual a percentagem de mudança na estratégia de tratamento orientada pela angiografia, em relação aquela baseada na avaliação fisiológica invasiva das lesões coronárias (através da medida do FFR), em todos os pacientes (e lesões) submetidos a intervenções coronárias percutâneas em nossa Instituição durante um período de tempo consecutivo de 7 (sete) meses.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

A casuística desse estudo constituiu-se de 250 pacientes encaminhados para o Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Helena (Cabo Frio, RJ), no período de outubro de 2004 a abril de 2005, para angioplastia coronária eletiva, com exceção daqueles com oclusão crônica do vaso ou doença angiograficamente significativa em tronco da coronária esquerda. Em todos os pacientes a cineangiocoronariografia diagnóstica havia sido realizada 2 dias a 3 semanas antes. Este estudo foi projetado de acordo com as *Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos* (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde)⁵⁹ e foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital Auxiliar de Ensino Santa Helena em Cabo Frio. Todos os pacientes assinaram um consentimento pós-informado após explicação detalhada do procedimento ao paciente e seu acompanhante.

É importante ressaltar que todos os pacientes que foram tratados na Instituição durante o período do estudo foram incluídos no mesmo com exceção daqueles nos quais não foi possível realizar as medidas pressóricas (por impossibilidade técnica) ou aqueles nos quais essas medidas não fossem válidas como, por exemplo, nos primeiros 6 dias após infarto agudo do miocárdio (vide critérios de exclusão). Pretendia-se com isto fazer com que nosso estudo refletisse uma situação clínica mais próxima do mundo real da cardiologia intervencionista.

3.1.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes deviam preencher os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 21 anos;
- Sinais ou sintomas de isquemia miocárdica;
- Lesões angiograficamente significativas (> 50%) em uma ou mais artérias coronárias nativas ou enxertos venosos ou arteriais;
- Assinatura do termo de consentimento.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com infarto agudo do miocárdio nos últimos sete dias;
- História de alergia a ácido acetilsalisílico (AAS) e/ou cloridrato de ticlopidina ou clopidogrel;
- Contra-indicações ao uso de anti-agregantes plaquetários como:
 - História de sangramento intestinal ou genito-urinário recente (nos últimos seis meses);
 - Presença de úlcera péptica ativa;
 - História de cirurgia de grande porte nas seis últimas semanas;
 - História de acidente vascular cerebral nos últimos dois anos ou seqüela neurológica permanente;
- Gravidez;
- Presença de lesão igual ou maior do que 70% no tronco da coronária esquerda (por se tratar de pacientes tradicionalmente com indicação cirúrgica);
- Presença de oclusão crônica em uma ou mais artérias culpadas (impossibilidade em mais de 30% dos casos de passar o *pressure wire* pela lesão).

3.2 Desenho do Estudo

O desenho do estudo pode ser analisado na figura abaixo:

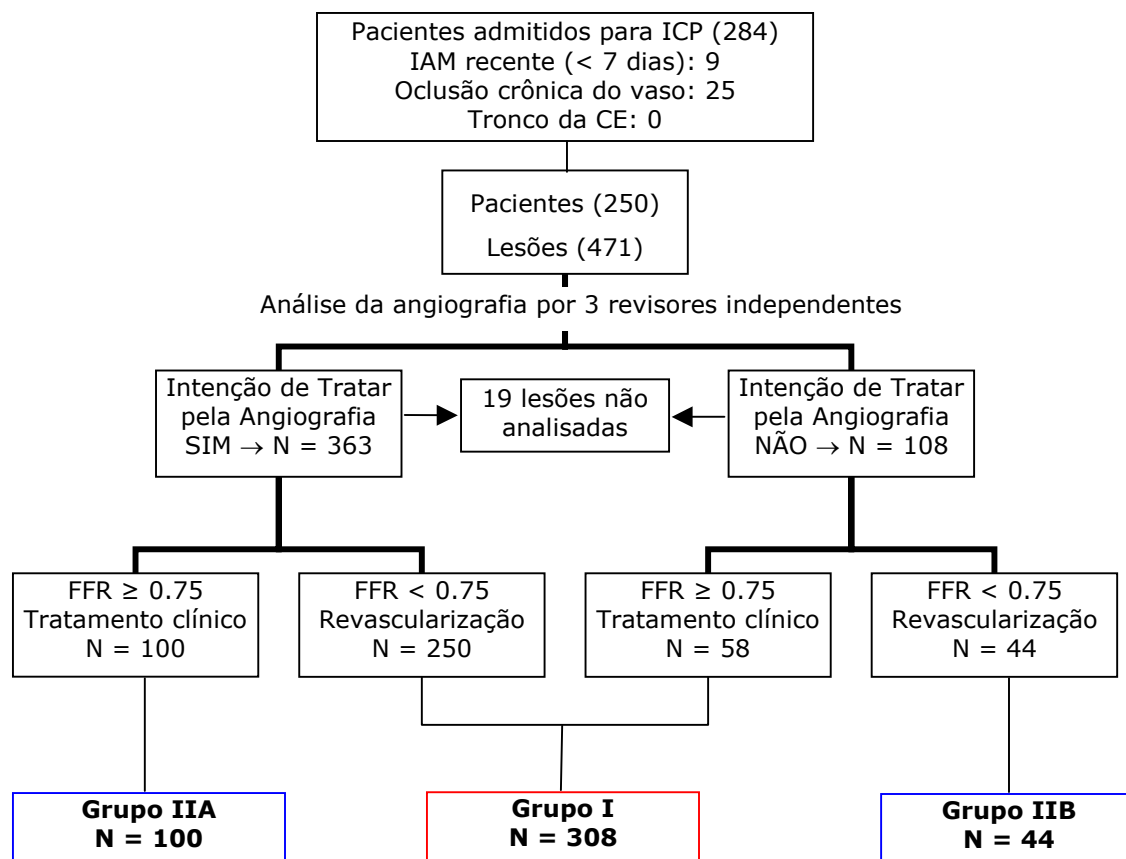


Figura 3 – Visão geral do protocolo de estudo e formação dos grupos. ICP: intervenção coronária percutânea. IAM: infarto agudo do miocárdio.

Todos os pacientes selecionados para angioplastia tiveram suas angiografias cuidadosamente analisadas por três cardiologistas diferentes, que não estavam a par dos sintomas dos pacientes, cada um separadamente e sem conhecimento da avaliação do colega, e as lesões coronárias destes pacientes foram classificadas em: 1) lesões cuja indicação era tratar através de angioplastia com ou sem implante de *stent*; 2) lesões cuja indicação era não tratar por serem lesões discretas ou moderadas. Se houvesse qualquer discordância entre os cardiologistas, a decisão final seria tomada baseada em maioria simples.

Cerca de três dias antes da angioplastia os pacientes eram medicados com 100 mg de AAS por dia, 500 mg de cloridrato de ticlopidina ou 75 mg de clopidogrel ao dia.

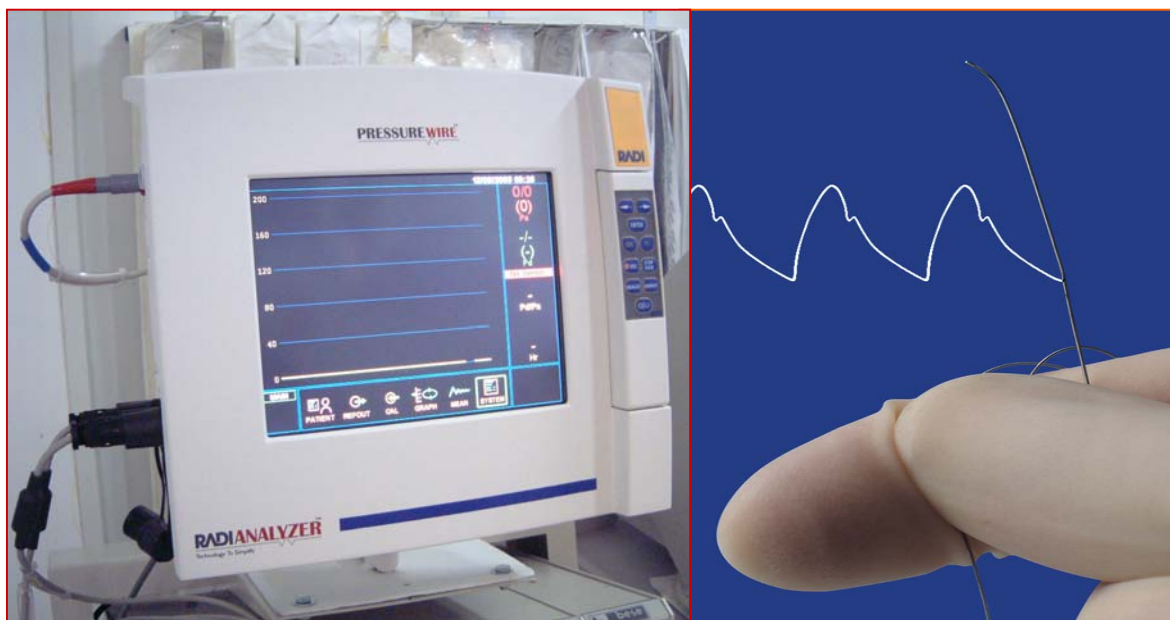
3.3 Métodos

3.3.1 Cateterismo cardíaco e medidas pressóricas intracoronárias

Durante o procedimento terapêutico cada paciente teve todas as lesões anteriormente classificadas devidamente avaliadas do ponto de vista fisiológico através da medida do FFR da seguinte maneira:

1. Cateterização seletiva das artérias coronárias com cateter guia de angioplastia 6F ou 7F sem furos laterais;
2. Administração de heparina endovenosa 10.000 UI e nitroglicerina intracoronária 0,25 a 0,5 mg;
3. Calibração do cateter guia e do *pressure wire*;
4. Conectar o *PressureWire®4* ao *RADIANalyzer™* (Figura 4) e igualar as pressões de ambos quando o sensor do *pressure wire* estiver na altura da ponta do cateter guia;
5. Colocação da corda guia *PressureWire® 4 Sensor* (RADI Medical Systems, Uppsala, Suécia) no leito distal de cada coronária a ser analisada, uma de cada vez, conforme descrito³³;
6. Avaliação de cada uma das lesões coronárias através da medida do FFR durante hiperemia máxima induzida por adenosina 140 µg/kg/min endovenosa profunda (veia femoral) em média durante 2 a 3 minutos. Foi escolhida a via endovenosa profunda e não a intracoronária porque esta

última apresenta efeito muito fugaz (10 a 15 segundos) não sendo possível a realização da curva de retração da corda guia conforme preconizado em nosso protocolo.



RADI ANALYZER

PRESSURE WIRE

Figura 4 – Visão panorâmica do *pressure wire* e do analisador.

O FFR era calculado automaticamente dividindo-se a pressão média distal da coronária pela pressão média em aorta (medida pelo cateter guia) durante hiperemia máxima^{33,34} e seu valor exibido na tela do analisador.

Todas as estenoses com $FFR < 0,75$ foram tratadas por angioplastia com implante de *stent* desde que tecnicamente possível. Estenoses cujo FFR fosse maior ou igual a 0,75 foram não foram submetidas à intervenção percutânea. Nos pacientes submetidos à intervenção percutânea aspirina e ticlopidina ou clopidogrel foram mantidos por pelo menos 1 mês no caso de *stents* convencionais e por 6 meses quando utilizamos *stents* farmacológicos.

3.3.2 Classificação das lesões e mudança na estratégia terapêutica

Após a medida do FFR as lesões coronárias foram classificadas em dois grupos:

1. **Grupo I:** lesões nas quais a estratégia terapêutica previamente planejada com base na angiografia foi seguida por estar de acordo com o FFR;
2. **Grupo II:** lesões nas quais houve algum tipo de mudança de estratégia, guiada pela medida do FFR. Podemos subdividi-lo em:
 - 2.1.1. **IIA:** estenoses que não foram tratadas por apresentarem $FFR \geq 0,75$ apesar de angiograficamente parecerem significativas;
 - 2.1.2. **IIB:** estenoses aparentemente inocentes que necessitaram de tratamento, pois o FFR foi menor do que 0,75.

Os pacientes então passaram a pertencer, em última análise, a dois grupos:

1. **Grupo A:** grupo no qual toda a estratégia planejada foi seguida. Todas as lesões destes pacientes pertencem ao Grupo I das lesões;
2. **Grupo B:** grupo em que houve mudança na estratégia de tratamento orientada pela medida do FFR. Pelo menos uma das estenoses destes pacientes pertence ao Grupo II das lesões.

3.3.3 Angiografia coronária quantitativa (QCA)

A angiografia coronária quantitativa foi realizada *off-line* em 2 projeções ortogonais utilizando-se *software* com algoritmo de detecção automática de contorno (CAAS II, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands). Utilizando-se o cateter guia como o padrão de calibração, o diâmetro de referência do vaso

(DR), diâmetro luminal mínimo (DLM) e diâmetro de estenose (%DE) foram calculados como uma média entre as duas projeções. A extensão da lesão (EL) foi medida do segmento proximal ao distal da mesma na projeção que mostrava o vaso com menor encurtamento.

3.3.4 Análise Estatística

O autor entendeu que não valeria a pena instituir de rotina a avaliação do FFR caso houvesse discordância inferior a 20% entre o tratamento baseado apenas na angiografia simples (precedida ou não por testes não invasivos) versus a angiografia mais o FFR. Desta forma, o cálculo amostral foi baseado nos seguintes parâmetros: 60% de prevalência de vasos a serem tratados (indicados pelo FFR); 70% de sensibilidade para a angiografia simples (falso-negativo de 30%); 75% de especificidade para a angiografia simples (falso-positivo de 25%) e uma acurácia (definida como $[\text{sensibilidade} + \text{especificidade}]/2$) de 72,5%. Foram feitas simulações (fixando-se os parâmetros acima mencionados), variando-se o número de total de casos. O intervalo de confiança (IC) de 95% (calculado com distribuição binomial exata) da acurácia foi usado como critério para encontrar o número de casos necessários. O limite superior do IC 95% não podia incluir 80% (atingindo esse valor, a angiografia simples seria considerada válida). Com 200 casos (lesões), o IC 95% variou de 62,2 a 78,8%. Logo o número da amostra calculada para o estudo foi de pelo menos 200 (duzentos) lesões.

Todas as comparações entre os dois grupos foram feitas pelo princípio da “intenção de tratar”. Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilks. Na análise descritiva as variáveis numéricas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP) e as

categóricas como números (n) e percentagens (%). O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas, e os testes *t* de Student não pareado e teste de Mann-Whitney foram usados para variáveis contínuas. As características clínicas, angiográficas e o FFR foram comparados entre os grupos onde houve mudança com o que não houve mudança de estratégia. A análise estatística foi realizada com o programa *Stata SE 9.1* (Stata Corporation, Houston, Texas). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos; todos os testes foram bi-caudais.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil clínico

Durante um período de 7 (sete) meses consecutivos 284 pacientes foram admitidos em nosso Serviço para se submeterem à angioplastia coronária com ou sem implante de *stent* (ATC). Desses, 9 apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM) e 25 mostravam vaso culpado ocluído há mais de 3 meses, sendo excluídos do estudo. Logo, 250 pacientes consecutivos (471 lesões) foram incluídos em nosso estudo. A idade média foi de $61,4 \pm 10$ anos e 62% dos pacientes eram do sexo masculino. O perfil clínico desses pacientes pode ser analisado na [Tabela 1](#).

TABELA 1. Características Clínicas – Análise por paciente

	<i>Pacientes</i> (n=250)	<i>Estratégia de Tratamento Baseada na Angiografia</i>		<i>Valor de p</i>
		<i>Mantida</i> ¹ (n=130)	<i>Mudada</i> ² (n=120)	
Idade	61.0 ± 10.4	61.4 ± 10.4	60.6 ± 10.3	0.51
Sexo feminino, %	37.6	37.7	37.5	0.97
Sintomas, n (%)				0.14
Angina estável	175 (70)	94 (72.3)	81 (67.5)	0.41
Isquemia silenciosa	57 (22.8)	24 (18.5)	33 (27.5)	0.10
Angina instável	18 (7.2)	12 (9.2)	6 (5.0)	0.23
Fatores de risco, n (%)				
Hipertensão arterial	211 (84.4)	107 (82.3)	104 (86.7)	0.38
Dislipidemia	120 (48.0)	55 (42.3)	65 (54.2)	0.07
História familiar de DAC	102 (40.8)	53 (40.8)	49 (40.8)	0.99
Tabagismo	63 (25.2)	32 (24.6)	31 (25.8)	0.88
Diabetes	57 (22.5)	28 (21.5)	29 (24.2)	0.65
IAM prévio, n (%)	121 (48.4)	60 (46.1)	61 (50.8)	0.61
ATC prévia, n (%)	39 (15.6)	21 (16.1)	18 (15.0)	0.86
CABG prévia†, n (%)	8 (3.2)	6 (4.6)	2 (1.7)	0.28
Fração de ejeção (FE), %	59 ± 16	59 ± 15	58 ± 16	0.47
Doença multi-arterial, n (%)	176 (70.4)	79 (60.8)	97 (80.8)	0.001

Valores mais-menos representam média ± desvio padrão; ¹em todas as lesões; ²em pelo menos 1 lesão.

†CABG: cirurgia de revascularização do miocárdio.

Destaca-se que a maior parte desses pacientes apresentava angina estável (70%) e doença multi-arterial (70,4%).

4.2 Resultados angiográficos e hemodinâmicos

Houve concordância completa entre os cardiologistas revisores das angiografias com relação à estratégia de tratamento por lesão em 65% das estenoses e em 35% houve divergência entre um deles e os outros dois. Como foi anteriormente mencionado, nesses casos a escolha da estratégia final de tratamento foi baseada na decisão da maioria.

A medida do FFR foi obtida com sucesso em 452 (96%) lesões analisadas. Em 19 estenoses, não foi possível medir o FFR devido a problemas técnicos (tortuosidade extrema, insucesso ao cruzar a lesão com a corda guia ou lesão muito distal). Foi realizada angioplastia com implante de *stent* em 256 estenoses em 193 pacientes: em 140 pacientes uma lesão foi tratada e em 53 pacientes duas ou mais estenoses foram abordadas (4 lesões em 1 paciente, 3 lesões em 8 pacientes e 2 lesões em 44 pacientes – total: 116 estenoses). Obtivemos 100% de sucesso no procedimento nesse grupo de lesões.

Os dados angiográficos e hemodinâmicos dessas lesões são mostrados na [Tabela 2](#). Os valores individuais do FFR e do %DE das lesões dos grupos I e II podem ser observados na [Figura 5](#).

TABELA 2. Características angiográficas e hemodinâmicas – Análise por lesão

	Lesões (n=452)*	Estratégia Inicial		Valor de p
		Mantida (n=308)	Mudada (n=144)	
Artéria coronária, n (%)				0.39
Descendente anterior	215 (47.6)	147 (68.4)	68 (31.6)	0.92
Circunflexa	125 (27.6)	80 (25.6)	45 (31.2)	0.26
Coronária direita	112 (24.8)	81 (26.3)	31 (21.5)	0.29
ACC/AHA B2 ou C, n (%)	173 (38.3)	138 (44.8)	35 (24.3)	p<0.0001
Diâmetro de referência, mm	2.74 ± 0.57	2.72 ± 0.56	2.78 ± 0.58	0.31
Diâmetro luminal mínimo, mm	1.05 ± 0.39	0.95 ± 0.38	1.26 ± 0.34	p<0.0001
Diâmetro de estenose, %	62 ± 12	65 ± 12	55 ± 9	p<0.0001
Comprimento da lesão, mm	15.4 ± 8.61	15.9 ± 8.66	14.5 ± 8.46	0.065
%DE < 70% pela QCA, n (%)	327 (72.3)	188 (61)	139 (96)	p<0.0001
FFR	0.67 ± 0.17	0.62 ± 0.18	0.79 ± 0.08	p<0.0001

Valores mais-menos representam média ± desvio padrão

*1,8 lesões foram analisadas por procedimento.

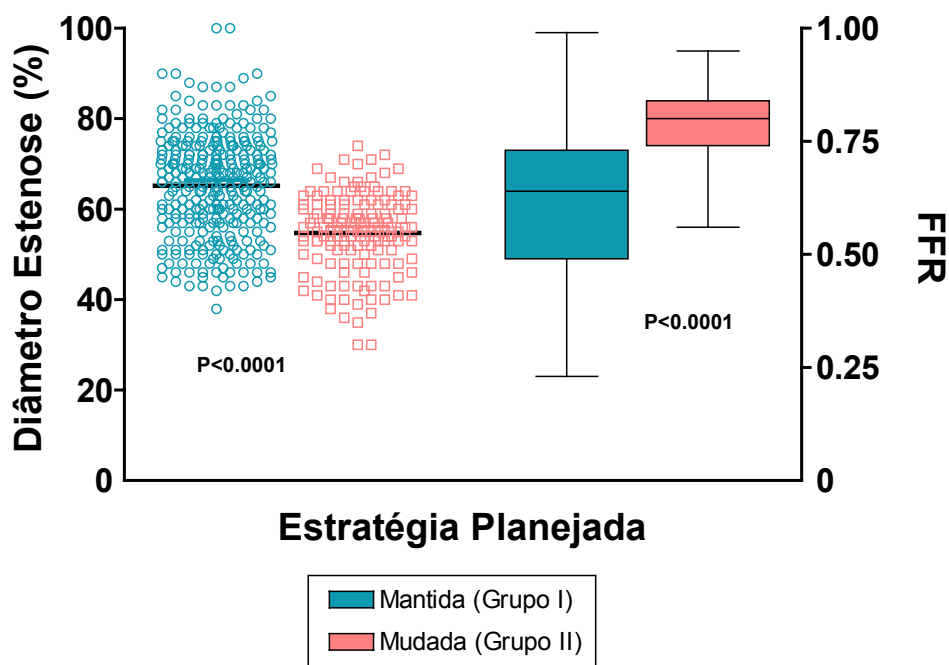


Figura 5 – Valores individuais de FFR e diâmetro de estenose em lesões pertencentes aos Grupos I e II. Médias ou medianas (gráfico *box plot*) são mostradas em ambos os grupos (linhas centrais) assim como os valores de p para comparação entre os grupos.

Em 308 estenoses observou-se concordância entre a estimativa angiográfica da gravidade da lesão e a medida do FFR. Em 100 estenoses consideradas importantes com base na angiografia, o FFR foi $\geq 0,75$ e conseqüentemente nenhuma intervenção foi realizada. Por outro lado, 44 estenoses (30 pacientes) consideradas não significativas pela angiografia, mostraram FFR $< 0,75$ e foram tratadas da seguinte forma: 27 lesões receberam *stent*, 7 pacientes (9 lesões) foram encaminhados para cirurgia de revascularização (em 4 pacientes uma lesão aparentemente discreta de tronco da coronária esquerda mostrou-se fisiologicamente importante) e 8 lesões foram mantidas em tratamento clínico otimizado devido à doença aterosclerótica difusa sem a presença de gradientes focais no interior do vaso.

Logo, em 32% das estenoses e em 48% dos pacientes a medida do FFR resultou numa mudança da estratégia de tratamento ([Figura 6](#)). Dos pacientes de nosso estudo, 18,4% teriam sido mantidos em tratamento clínico e 3,2% teriam sido encaminhados para cirurgia de revascularização, ou seja, em 22% dos pacientes houve uma completa mudança na estratégia de tratamento. Em relação às lesões analisadas, mesmo naquelas onde houve concordância quanto à maneira de tratar entre os 3 cardiologistas (297 – 65%), ainda assim a mudança de estratégia por lesão foi de 28%, bem próxima à da população total de lesões.

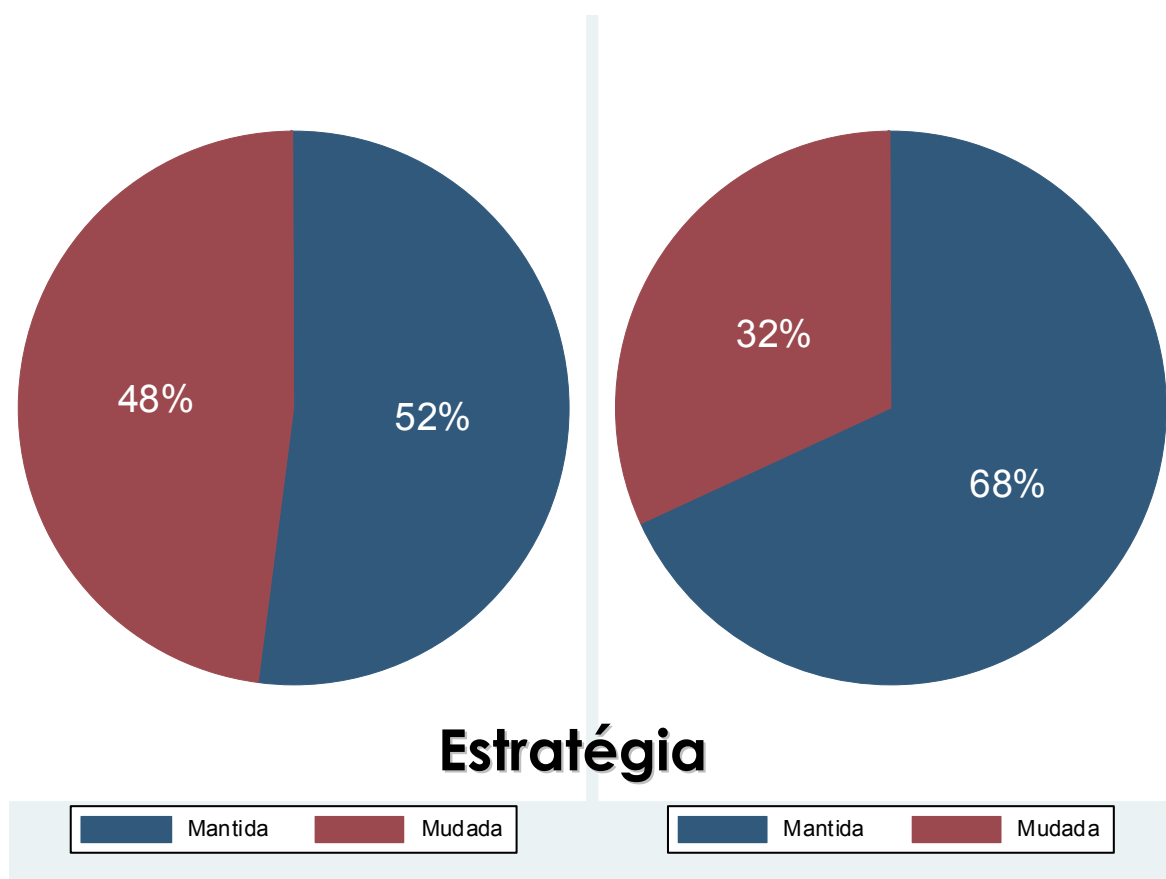


Figura 6 – Mudanças de estratégia por paciente e por lesão analisada na população estudada.

Quando comparamos os pacientes do grupo A (estratégia mantida) com os do grupo B (mudança de estratégia) a única variável clínica cuja incidência foi diferente entre os grupos foi a presença de doença multi-arterial (60,8% x 80,8%, $p = 0,001$). Nesse subgrupo (176 pacientes/370 estenoses) alguma mudança na estratégia de tratamento ocorreu em 55% dos pacientes versus 31% de mudança em pacientes uni-arteriais ($p = 0,001$, [Figura 7](#)).

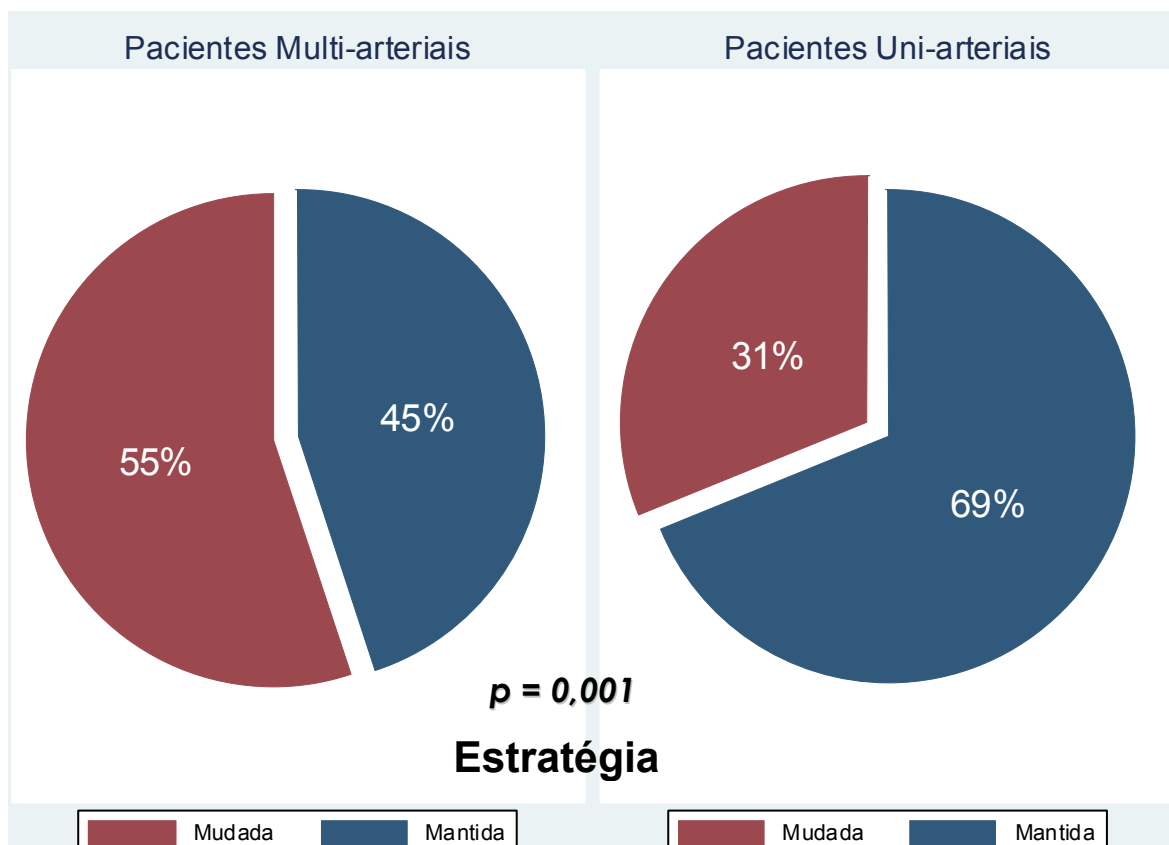


Figura 7 – Mudanças de estratégia por paciente nos dois grupos: multi-arteriais x uni-arteriais. Nota-se maior incidência de mudança de estratégia nos pacientes multi-arteriais.

Notam-se algumas diferenças entre os grupos I (estratégia mantida) e II (mudança de estratégia) das lesões com relação aos parâmetros angiográficos: o grupo II apresentou com maior frequência estenoses intermediárias, maior DLM, FFR mais elevado, menor %DE e menos lesões tipo B2/C segundo a classificação do ACC/AHA. No subgrupo de lesões intermediárias (327 lesões) a taxa de mudança de estratégia de tratamento foi de 42,5% versus 4% de mudança nas lesões consideradas severas ($\geq 70\%$) pela QCA ($p < 0.0001$, [Figura 8](#)). Ademais, apenas 167 (51%) das 327 lesões intermediárias foram consideradas isquêmicas de acordo com a medida do FFR e somente 139 (42%) necessitaram tratamento percutâneo.

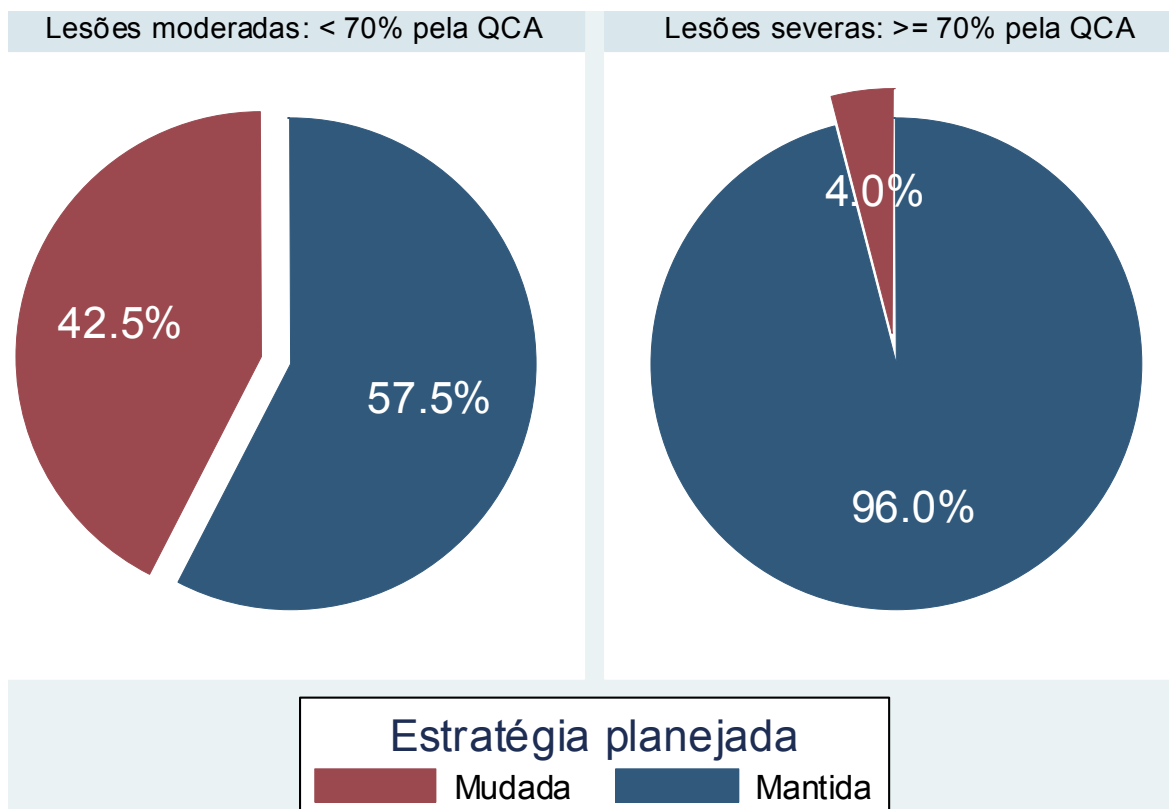
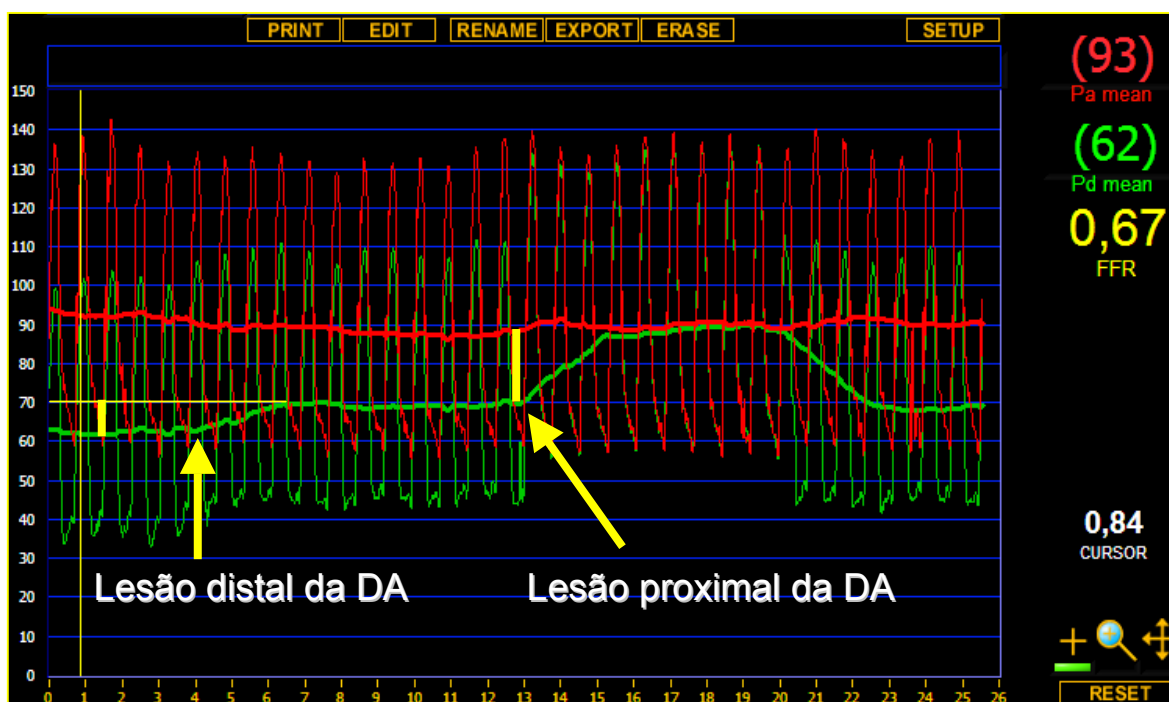
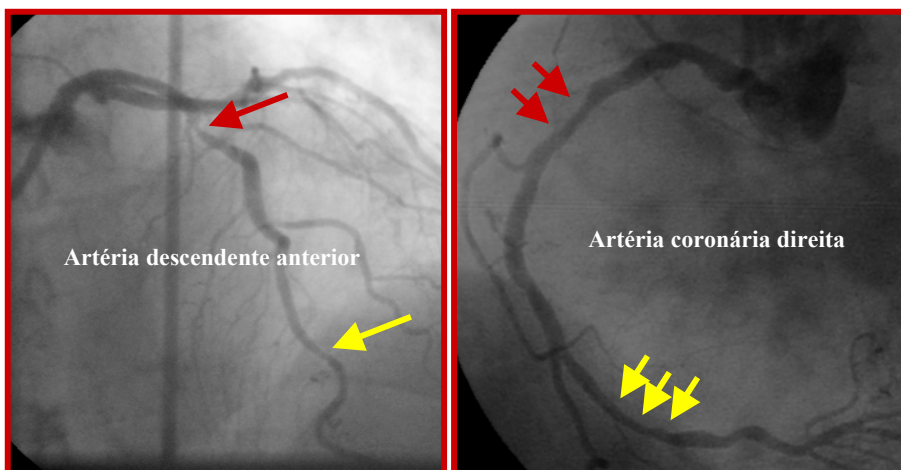
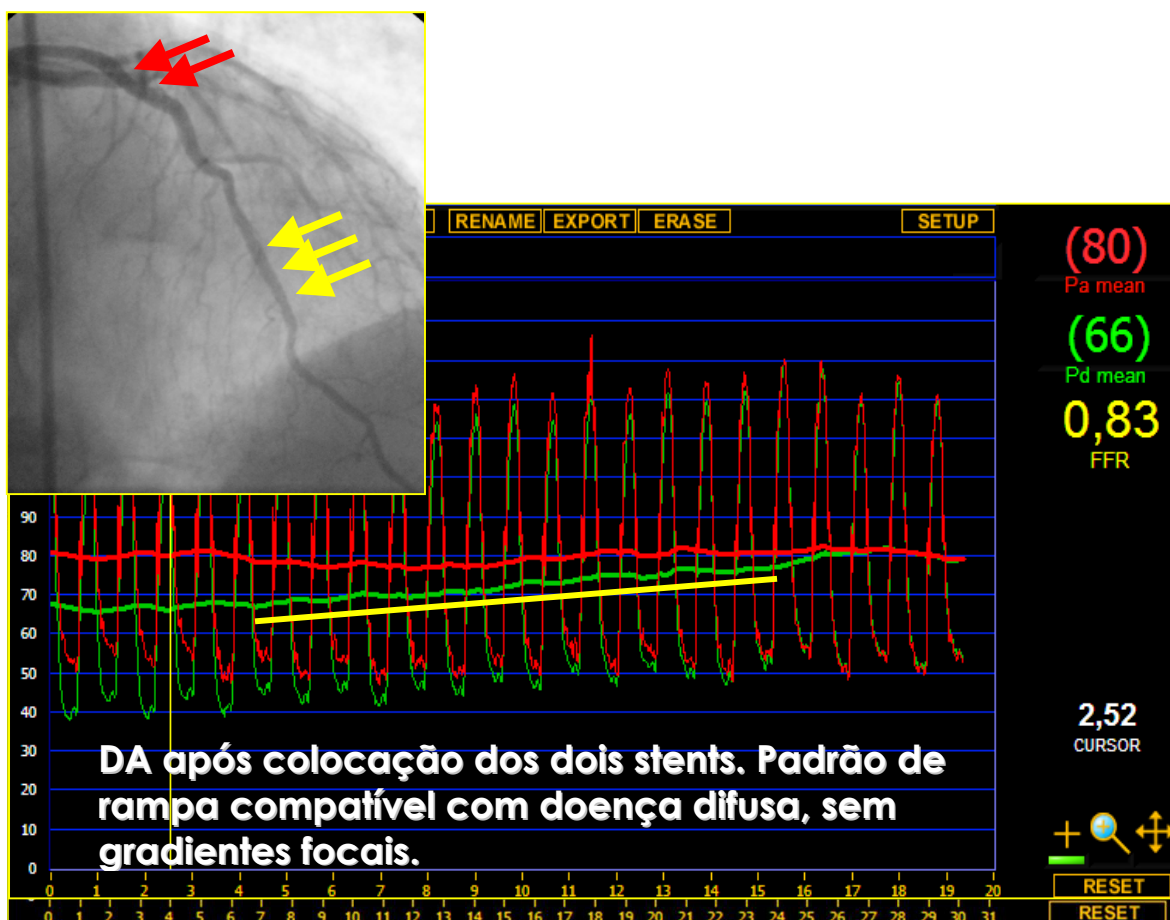
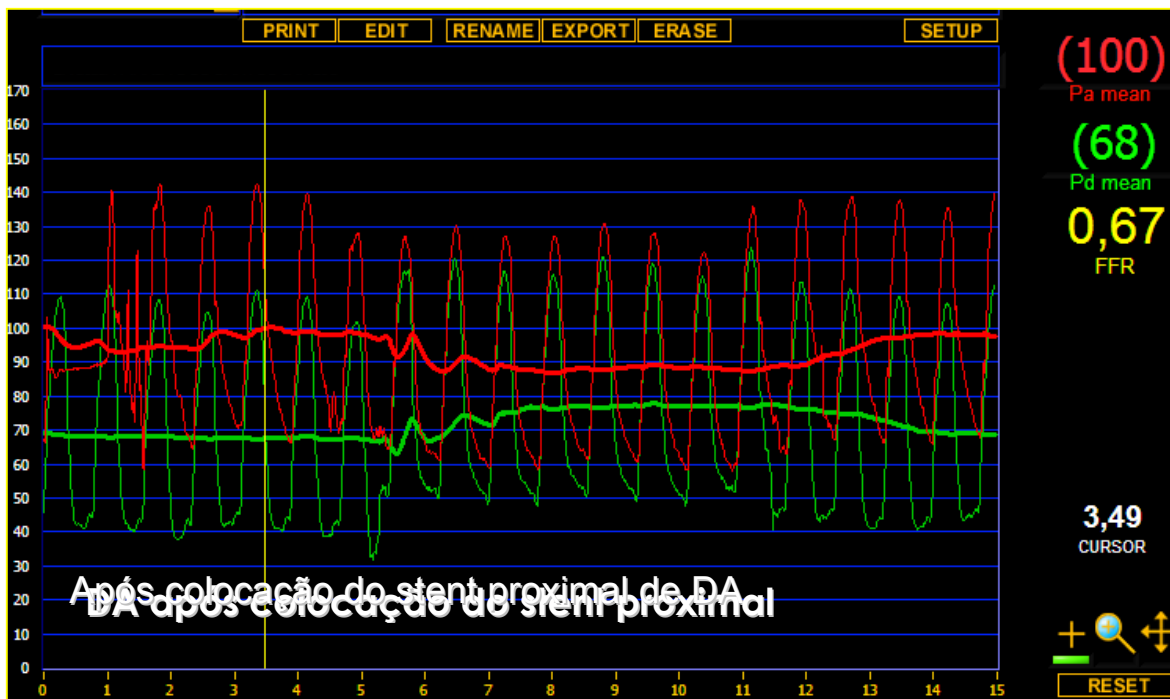


Figura 8 – Tipos de estenose, moderadas ou severas. Nota-se que a mudança de estratégia nas lesões moderadas foi nitidamente mais importante do que nas lesões severas ($p < 0,0001$).

Na [Figura 9](#) podemos observar um exemplo típico de paciente com lesões pertencentes aos 2 grupos de lesões (I e II) apresentando: uma obstrução aparentemente inocente que necessitou de tratamento (IIB), duas lesões que pareciam graves e que não necessitaram tratamento (IIA) e uma lesão claramente importante cujo FFR comprovou ser a mesma responsável por isquemia (I).





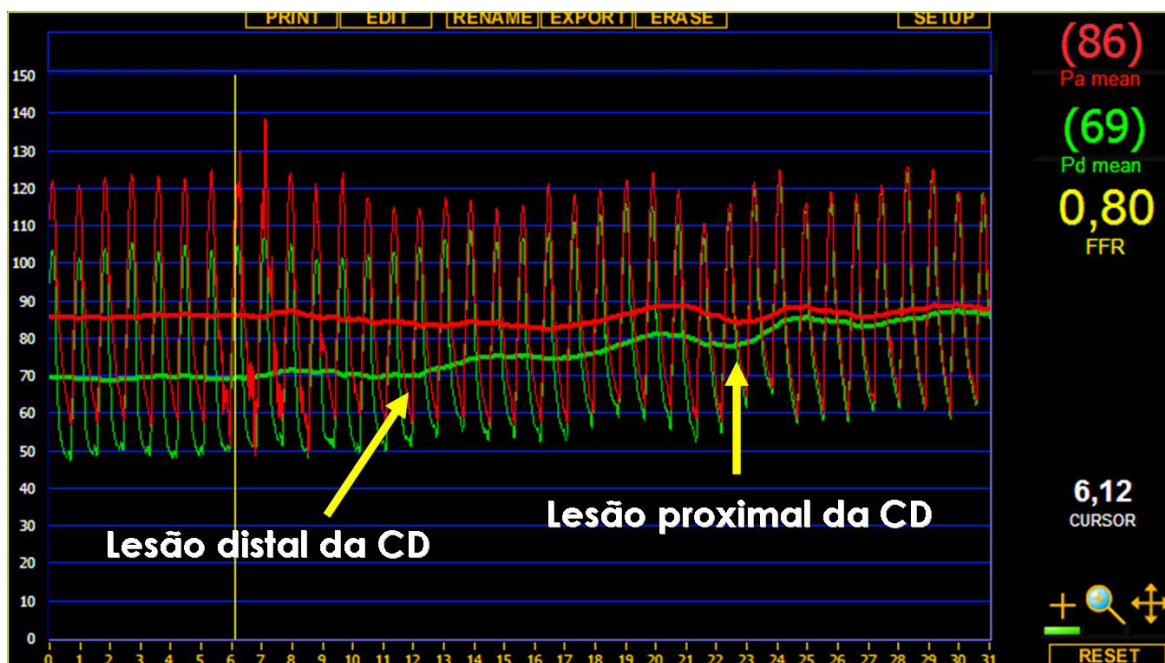


Figura 9. Exemplo de paciente multi-arterial cuja estratégia de tratamento foi orientada pela medida do FFR, com lesões pertencentes a ambos os grupos do estudo. DA: artéria descendente anterior; CD: artéria coronária direita. Ver explicação no texto.

Este paciente teve seu tratamento orientado totalmente pela avaliação fisiológica invasiva da circulação coronária (medida do FFR) e segue assintomático com quase 2 anos de evolução, tendo cintilografia negativa após 1,5 anos após o procedimento.

A [Tabela 3](#) mostra a concordância entre a angiografia e o FFR na população estudada. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da angiografia em identificar isquemia (tomando o FFR como padrão-ouro) foram, respectivamente, 85%, 37%, 71%, 57% e 68%.

Tabela 3. Relação entre a angiografia e o FFR

	FFR < 0.75	FFR ≥ 0.75	
Angio indica tratamento, n (%)	250 (71.4)	100 (28.6)	350
Angio não indica tratamento, n (%)	44 (43.1)	58 (56.9)	102
	294	158	

5 DISCUSSÃO

Este estudo indica que quando se utiliza o FFR na tomada de decisão durante as intervenções coronárias percutâneas (ICP), em 32% de todas as estenoses e em 48% dos pacientes a estratégia de tratamento inicial baseada na coronariografia deve ser revista. Dentre as mudanças na conduta terapêutica, estenoses inicialmente selecionadas para serem tratadas não o foram em 2/3 dos casos e uma intervenção não planejada foi realizada em 1/3 dos casos. Essas observações são importantes, pois o tratamento de lesões isquêmicas geralmente beneficia o paciente e melhora seu prognóstico, enquanto tratar obstruções que não sejam responsáveis por isquemia é, no mínimo, questionável⁵⁴⁻⁵⁶.

Levando-se em conta os consensos do ACC/AHA, para justificar uma ICP deve-se provar a existência de isquemia⁴⁷. Como geralmente os pacientes são enviados para ICP sem evidência objetiva de isquemia⁴⁸ e como o FFR é um índice eficaz e específico por lesão para indicar se uma estenose em particular é culpada^{33,34}, esse estudo sugere que muitos pacientes, especialmente os multi-arteriais, são submetidos a tratamento não ideal quando não se usa o FFR para selecionar quais lesões devem ser tratadas.

5.1 FFR como guia da estratégia terapêutica

Esse estudo, envolvendo todos os pacientes admitidos em nosso Serviço para se submeter à ICP eletivas durante mais de 6 meses, estende as observações de dois pequenos ensaios clínicos recentemente publicados no que diz respeito ao uso do FFR como guia para a escolha do tratamento correto na DAC e expande seus resultados para uma população maior e não selecionada, o que reflete o mundo real. Brueren e cols⁶⁰ avaliaram a eficácia da estimativa visual da angiografia por cardiologistas experientes tomando o FFR como padrão-ouro.

Este estudo envolveu 52 pacientes, a maioria dos quais uni-arteriais com doença localizada na artéria descendente anterior. Intervenções percutâneas desnecessárias teriam sido realizadas em 11,5% dos casos e em 19,2% dos casos uma ICP necessária não teria sido realizada. Lindstaedt e cols⁶¹ conduziram um pequeno estudo prospectivo em 25 pacientes com doença multi-arterial sem prova objetiva de isquemia e com pelo menos 1 lesão intermediária pela angiografia em um dos vasos nativos. Foi realizada avaliação fisiológica invasiva de todas as lesões de modo a obter informação sobre quais lesões seriam responsáveis por isquemia de modo a poder revascularizá-las adequadamente. Com base nas medidas do FFR, a recomendação original de tratamento mudou em 36% dos casos em relação ao tipo de revascularização escolhida.

No presente estudo foram avaliadas tanto as lesões intermediárias quanto as importantes ($\geq 70\%$) pela QCA, sendo estas últimas presentes em apenas 27% do total de vasos. Se apenas fossem analisadas lesões menores do que 70% pela QCA a mudança na estratégia terapêutica, ao invés de 32%, teria sido maior (42,5%), confirmando os resultados dos estudos acima mencionados e apontando para a utilidade do FFR na avaliação das lesões intermediárias. Por outro lado, nas lesões severas a angiografia mostrou-se bastante confiável apresentando excelente correlação com o FFR. Um outro dado importante foi o percentual de mudança de estratégia nas lesões nas quais todos os revisores concordaram quanto ao tratamento (297 lesões). Mesmo em se tratando de cardiologistas experientes e habituados a analisar coronariografia, a mudança de estratégia após a medida do FFR ainda foi de 28%, ou seja, a angiografia pode realmente nos conduzir a um caminho errado, especialmente em lesões moderadas.

5.2 FFR orientando decisões clínicas na DAC

Em pacientes com DAC a decisão de se revascularizar não devia ser baseada apenas na anatomia coronária, mas também em provas objetivas de isquemia na área de interesse, que é o fator prognóstico mais importante⁶²⁻⁶⁴. No estudo ACIP (**A**symptomatic **C**ardiac **I**schemia **P**ilot **S**tudy)⁴⁵ 558 pacientes com angina de peito moderada e sinais documentados de isquemia silenciosa foram randomizados para 3 grupos de tratamento: 1) revascularização imediata; 2) revascularização apenas em caso de persistência dos sintomas anginosos; 3) revascularização apenas em casos de isquemia persistente. Esses pacientes foram seguidos por 2 anos. Os pacientes nos quais a revascularização não foi realizada como primeira escolha tiveram aumento de 6 a 8 vezes na taxa de mortalidade comparados com o grupo de revascularizados. Logo, em estenoses responsáveis por isquemia miocárdica, a revascularização melhorou significativamente o prognóstico.

Por outro lado, nos pacientes com doença uni-arterial como os do estudo DEFER (Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis)⁵⁴ mostrou-se que era seguro adiar a ICP quando a estenose não era responsável por isquemia, conforme indicado pelo FFR. O grupo no qual os valores do FFR eram $\geq 0,75$ (91 pacientes) e a ICP foi adiada mostrou uma sobrevida livre de eventos cardíacos de 89% comparado com 83% do grupo (90 pacientes) no qual a mesma foi realizada ($p = 0,27$). O *follow-up* de 5 anos do estudo DEFER⁵⁸ mostrou resultados consistentes: 80% de sobrevida livre de eventos cardíacos no grupo no qual a ICP foi adiada (defer), 72% no grupo no qual a ICP foi realizada a despeito do $\text{FFR} \geq 0,75$ (perform) e 63% no grupo

referência ($p = 0,52$ para comparação entre os grupos defer e perform). Nota-se grande sobreposição nos valores dos %DE observados nos vasos com FFR $< 0,75$ e naqueles com FFR $\geq 0,75$, indicando que a angiografia não é capaz de distinguir, nas estenoses moderadas, as que são hemodinamicamente significativas daquelas que não são. O mesmo fenômeno foi observado no presente estudo no qual entre 327 estenoses moderadas ($< 70\%$ pela QCA), 167 foram responsáveis por isquemia e 160 não o foram de acordo com o FFR.

Nos casos de doença multi-arterial três estudos recentes mostraram resultados interessantes. Berger e cols⁵⁵ relataram o *follow-up* de 102 pacientes nos quais 113 estenoses foram tratadas por angioplastia com *stent* (FFR $< 0,75$) e 127 foram mantidas em tratamento conservador (FFR $\geq 0,75$). O índice de eventos cardíacos após 2 anos foi de apenas 6,3% nos vasos que foram mantidos em tratamento conservador. Legalery e cols⁵⁶ analisaram a evolução clínica após 1 ano de 407 pacientes nos quais o FFR foi medido, porém não foi utilizado de forma consistente para orientar a estratégia terapêutica. Após 1 ano, nos pacientes tratados de acordo com o FFR, a taxa de eventos cardíacos foi 2,5 vezes menor ($15,5\% \times 6\%$, $p = 0,035$) do que nos pacientes tratados em desacordo com o valor do FFR. Esse estudo é importante não apenas porque indica que o tratamento conservador de uma estenose não causadora de isquemia é melhor do que colocar um *stent* na mesma, mas também porque mostra que o implante de um *stent* em uma estenose significativa do ponto de vista fisiológico é melhor que o tratamento clínico. Wongpraparut e cols⁵⁷ também investigaram o valor da ICP guiada pelo FFR versus ICP convencional baseada somente na estimativa visual da angiografia em 137 pacientes seguidos por 30 meses. A sobrevida livre de eventos após 30 meses foi maior no grupo FFR-ICP

do que no grupo ICP convencional (89% versus 59%, $p < 0,01$). Além disto, o custo do procedimento no grupo FFR-ICP foi significativamente menor. Um achado interessante foi que no grupo FFR-ICP 128 vasos foram analisados e apenas 53 (41%) precisaram ser tratados. Esse achado é corroborado pelo presente estudo no qual entre as 327 lesões intermediárias analisadas apenas 139 (42%) necessitaram de tratamento percutâneo.

No nosso estudo, se considerássemos apenas os pacientes multi-arteriais a taxa de mudança de estratégia por paciente teria sido de 55% versus 31% de mudança em pacientes uni-arteriais ($p = 0,001$). Tal achado pode ser explicado pelo fato de nos pacientes multi-arteriais existirem maior número de lesões a serem avaliadas, a maioria das quais de grau moderado, onde a incidência de mudança de estratégia é maior, como já foi mostrado.

5.3 Vantagens do FFR na determinação de isquemia

Embora existam numerosas evidências de que o conhecimento sobre quais lesões são capazes de produzir isquemia seja fundamental, também é evidente que na doença coronária multi-arterial esta informação frequentemente não pode ser obtida por métodos não invasivos. Lima e cols³¹ conduziram um estudo no qual analisaram 143 pacientes com DAC tri-arterial documentada pela angiografia, para avaliar se a associação da avaliação da função ventricular com a perfusão através da tomografia computadorizada por emissão de fótons (SPECT) aumenta a detecção de defeitos em múltiplos territórios vasculares. Eles encontraram que apenas 46% dos pacientes com doença tri-arterial importante exibem um “padrão multivascular” pela SPECT o que aumenta para 60% com associação da avaliação de função ventricular. Em contraste, o FFR medido nos

vasos ateroscleróticos tanto em doença uni-arterial quanto multi-arterial fornece ao cardiologista intervencionista informação funcional e espacial precisas com uma acurácia maior que 90%^{23,33,34}. A resolução espacial da avaliação fisiológica invasiva da circulação coronária através do registro curva de *pull-back* (retração progressiva do *pressure wire* do leito distal da coronária em direção ao óstio da mesma) é superior a qualquer outro método invasivo ou não invasivo de detecção de isquemia e sua obtenção é obrigatória nos casos de várias lesões em um mesmo vaso ou na combinação de doença focal e difusa²². Esta informação não pode ser obtida por qualquer outro método não invasivo.

Infelizmente, devido a diferentes razões, a medida do FFR não é realizada de rotina durante as ICP⁵⁶. Seu uso em geral está restrito às lesões intermediárias ou limitado a alguns laboratórios de Hemodinâmica dedicados à pesquisa. O presente estudo é o primeiro a descrever a medida do FFR e seu uso rotineiro nas tomadas de decisão em todos os pacientes submetidos à ICP em determinada Instituição durante um período ininterrupto de 7 meses.

5.4 Stents farmacológicos

Com o advento dos *stents* farmacológicos houve uma grande mudança no paradigma de tratamento da DAC. O implante desses *stents* está associado a uma importante diminuição no índice de eventos cardíacos adversos maiores após 1 ano⁶⁵⁻⁶⁷, resultado esse que têm se mantido ao longo de 2 anos ou mais⁶⁸. Seu uso em pacientes multi-arteriais também tem sido objeto de alguns estudos e os primeiros resultados mostram equivalência com a cirurgia de revascularização^{69,70}.

Por outro lado, conforme foi mostrado nas linhas acima, o uso do FFR como guia da estratégia terapêutica na doença arterial coronária cursa também com baixos índices de eventos cardíacos em curto e médio prazos^{52,55-58}, além de representar uma alternativa mais custo-efetiva^{71,72}.

Para investigar qual a melhor opção de tratamento nos pacientes multi-arteriais, encontra-se em andamento um estudo multicêntrico randomizado comparando a estratégia convencional de tratamento através de ICP usando-se *stents* farmacológicos com essa mesma estratégia, porém orientada pela medida do FFR⁷³. Este estudo será acompanhado por uma sofisticada análise de custo-efetividade e provavelmente dará uma resposta definitiva sobre qual é a melhor estratégia de tratamento percutâneo da doença multi-arterial coronária.

5.5 Limitações do estudo

Existem duas limitações maiores nesse estudo: em primeiro lugar, não houve *follow-up* sistemático dos pacientes envolvidos. No entanto, o objetivo do estudo não era *follow-up* clínico e sim investigar a percentagem de mudança na estratégia de tratamento baseada na angiografia comparada com a estratégia de acordo com o FFR. Em segundo lugar, o processo de avaliação das lesões coronárias foi subjetivo, baseado em experiências individuais, ainda que dessa forma reflita com maior precisão o que acontece no mundo real.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo prospectivo, não seletivo, porém completo e que representa o mundo real das intervenções coronárias percutâneas, em $\frac{1}{3}$ das lesões coronárias e quase 50% dos pacientes admitidos para angioplastia coronária com implante de *stent* a decisão inicial sobre quais lesões deveriam ser tratadas com base na estimativa visual da angiografia foi modificada após a medida do FFR.

Este achado ficou ainda mais evidente ao analisarmos os subgrupos dos pacientes multi-arteriais e das lesões intermediárias onde a mudança de estratégia por paciente e por lesão seriam, respectivamente, 55% e 42,5%.

Esse estudo enfatiza a utilidade da avaliação fisiológica das lesões coronárias como uma ferramenta importante para auxiliar nas tomadas de decisão durante as intervenções percutâneas, especialmente em pacientes multi-arteriais e em lesões intermediárias.

ANEXO A

HOSPITAL SANTA HELENA
HOSPITAL AUXILIAR DE ENSINO DA
FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: (.....)

RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

INFLUÊNCIA DA AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA INVASIVA ROTINEIRA DAS LESÕES CORONÁRIAS DURANTE INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS NA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

PESQUISADOR: Dr. FERNANDO MENDES SANT'ANNA

CARGO/FUNÇÃO: DIRETOR DE SERVIÇO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 52.44211-8 CRM RJ

UNIDADE DO HSH: SERVIÇO DE HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 (um) ANO.

III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEUREPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

É necessário que o paciente ou seu representante legal, ao ler este termo, se torne ciente que é portador de lesão obstrutiva (entupimento) em artéria coronária passível de angioplastia coronária com implante de *stent* (endoprótese de aço inoxidável) e que esta é atualmente uma das melhores opções de tratamento para pacientes com doença coronária. A angioplastia coronária com implante de *stent* é realizada sob anestesia local, através de punção da artéria femoral na virilha, por onde é introduzido um cateter balão que, chegando até o local da obstrução coronariana, será insuflado de modo a liberar o *stent* e fazer com que desapareça esta obstrução, restaurando o fluxo de sangue normal nesta artéria.

A presente avaliação envolve a análise de cada um dos “entupimentos” do paciente em questão através de um método que determina, com mais de 93% de acerto, qual é a obstrução que está causando sintomas no mesmo, de modo a poder tratá-las com precisão. Caso uma obstrução esteja REALMENTE causando isquemia (falta de sangue) no músculo cardíaco, esta será tratada por angioplastia com implante de *stent*; caso contrário esta obstrução será tratada apenas através de medicações e acompanhada clinicamente pelo cardiologista responsável pelo paciente.

O índice de sucesso deste procedimento é em torno de 95% a 98% e a chance de complicações maiores como óbito, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral é inferior a 1%.

É necessário que o paciente esteja consciente de que recebeu todas as orientações médicas necessárias para a realização do tratamento em questão e dispõe-se a colaborar na realização deste protocolo de pesquisa clínica, estando ciente da necessidade de submeter-se a novo cateterismo ou outros exames após a angioplastia conforme a necessidade de cada caso.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Direitos e garantias do paciente:

1. O paciente terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. O paciente terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. O paciente tem garantidos salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade de seu tratamento.
4. O paciente tem disponibilidade de assistência no Hospital Santa Helena – Cabo Frio, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Fernando Mendes Sant'Anna

Endereço: Praça Tiradentes 143 – Centro – Cabo Frio, RJ.

Telefones: (22) 2645-3150; 2647-3913

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Cabo Frio, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO B

Questionário Clínico e Angiográfico

Os dados dos pacientes foram coletados através de questionário estruturado conforme descrito abaixo:

1. Dados do Paciente

Nome:				
Idade:		Sexo:	Data do Nascimento:	
Endereço:				
Cidade:			Estado:	
CEP:				
Telefone:				
Celular:			E-mail:	
Outros:				

2. Sintomas

Angina Estável: Especificar a classe de acordo com a classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense⁷⁴.

CCS I () CCS II () CCS III () CCS IV ()

Angina Instável:

Especificar a classe de acordo com a classificação de Braunwald⁷⁵.

- () **I** (Início recente, menos de 2 meses)
- () **II** (Em repouso, exceto nas últimas 48 h)
- () **III** (Em repouso nas últimas 48 h)
- () **A** (na presença de causa extra-cardíaca)
- () **B** (na ausência de causa extra-cardíaca)
- () **C** (pós IAM)

- () **1** (sem tratamento ou com pouco tratamento)
- () **2** (em vigência de tratamento convencional para angina estável)
- () **3** (a despeito de tratamento pleno incluindo com nitratos EV)

Isquemia Silenciosa:

Documentada por

- () Medicina nuclear () Teste de esforço () Holter
- () Outros:

Insuficiência Cardíaca: Indicar classe funcional pelos critérios da NYHA (*New York Heart Association*)⁷⁶.

NYHA I () NYHA II () NYHA III () NYHA IV ()

3. Fatores de Risco

Tabagismo:	Fumante	Não Fumante Parou em _____
Hipertensão Arterial:	Sim	Não
História Familiar:	Sim	Não
Diabetes Mellitus:	DMID (); DMNID ()	Não
Dislipidemia:	Sim: Sob tto (); Sem tto ()	Não
Outros:		

DMID – diabetes mellitus insulino-dependente; DMNID – diabetes mellitus não insulino-dependente

4. Antecedentes Pessoais

Infarto Prévio:	Sim: Onda Q (); Não Q ()	Não
Data do último IAM:		
Angioplastia Prévia:	Sim	Não
Data da última ATC:		
Artéria(s) Tratada(s):		

Função Ventricular:	Normal	Déficit discreto	Déficit Moderado	Déficit Importante
Fração de Ejeção VE:				

5. Eletrocardiograma

Resultado:

6. Medicação Cardiovascular em Uso

β bloqueadores: ()	Antagonista de Cálcio: ()
Inibidor de ECA: ()	Nitrato: ()
AAS: ()	Ticlopidina: ()
Heparina: ()	Derivados Cumarínicos: ()
Antiarrítmicos: ()	Digoxina: ()
Diuréticos: ()	Estatinas: ()
Outros:	

Foi necessário o uso de inibidores da GP IIB IIIA? Sim () Não ()

Justificar:

7. Eventos Intra-hospitalares:

- Morte ----- Sim Não
- Infarto do Miocárdio ----- Sim Não
- RM ----- Sim Não
- Oclusão subaguda do stent----- Sim Não
- Nova ATC ----- Sim Não
- Angiografia adicional sem nova intervenção ----- Sim Não
- Obstrução total----- Sim Não
- AVC----- Sim Não
- Complicações vasculares hemorrágicas ----- Sim Não
- Outros ----- Sim Não

a) **Especificar:**

8. Dados Angiográficos

Data:	
Médico Responsável:	
Número do filme:	

Lesões a tratar por paciente:

LESÕES	ARTÉRIA	INTENÇÃO DE TRATAR	TRATADA	GRUPO
1				
2				
3				
4				
5				

Para cada uma das lesões acima preencher os quadros abaixo:

Lesões 1, 2, 3, 4 ou 5: (colocar artéria)		Extensão da Lesão:		
DR pré ATC:		DR pós ATC**:		
DLM pré ATC:		DLM pós ATC**:		
Estenose pré ATC:		Estenose pós**:		
FFR pré ATC:		FFR pós ATC**:		
Tipo de Lesão:	A ()	B1 ()	B2 ()	C ()
Calcificação:	Nenhuma ou Discreta ()	Moderada ()	Acentuada ()	

*Caso haja mais de uma lesão em determinada artéria considerar primeiro a medida do FFR da artéria com todas as obstruções. Após tratamento da lesão mais grave medir novamente o FFR da outra lesão.

**Apenas nas estenoses tratadas.

9. Resultados

- Sucesso: Sim () Não () – Estenose residual: _____%
- Causas de Insucesso

Corda guia não cruzou a lesão ()
Cateter balão não cruzou a lesão ()
Cateter balão não dilatou a lesão ()
Stent não cruzou a lesão ()
Outros:

Ao final do procedimento definir o grupo a que pertence o paciente:

Paciente	GRUPO (A ou B)
	()

8 REFERÊNCIAS

1. Sones FM Jr., Shirey EK, Proudfit WL, Westcott RN. Cine coronary arteriography. *Circulation* 1959;20:773.
2. Sabiston DC Jr, Gregg DE. Effect of cardiac contraction on diastolic coronary blood flow. *Circulation* 1957;15:14-20.
3. Katz SA, Feigl EO. Systole has little effect on diastolic coronary blood flow. *Circ Res* 1988;62:443-451.
4. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation* 1990;82: 1-7.
5. Camici P, Ferranni E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:217-238.
6. Dole WP. Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;29:429-464.
7. Mosher P, Ross Jr J, McFate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964;14:250-259.
8. DeBruyne B, Melin JA, Heyndrickx GR, Wijns W. Autoregulatory plateau in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;90:I-113 (abstract).
9. Rossen JD, Oskarsson H, Minor RL, Talman CL, Winniford MD. Effect of adenosine antagonism on metabolically mediated coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1421-1426.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.

11. Myers PR, Banitt PF, Guerra R, Harrison DG. Characteristics of canine coronary resistance arteries: importance of endothelium. *Am J Physiol* 1989;257:H603-H610.
12. Ishizaka H, Okumura K, Yamabe H, Tsuchiya T, Yasue H. Endothelium-derived nitric oxide as a mediator of acetylcholine-induced coronary vasodilation in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:665-669.
13. Parent R, Paré R, Lavallé M. Contribution of nitric oxide to dilatation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992;262:H10-H16.
14. Duncker DJ, Bache RJ. Inhibition of nitric oxide production aggravates myocardial hypoperfusion during exercise in the presence of a coronary stenosis. *Circ Res* 1994;74:629-640.
15. Wilson RF. Assessing the severity of Coronary-Artery Stenoses. *N Engl J Med* 1996 Jun; 334: 1735-1737. ERA 3
16. Zijlstra F, Van Ommeren J, Reiber JH, Serruys PW. Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis? *Circulation* 1987; 75: 1154-1161.
17. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1782-1788.
18. Marcus ML, Harrison DG, White CW, Mcpherson DD, Wilson RF, Kerber RE. Assessing the physiologic significance of coronary obstructions in patients: importance of diffuse, undetected atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 31: 39-56.
19. Vogel RA. Assessing stenosis significance by coronary angiography. Are the best variables good enough? *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 692-3.

20. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
21. Fischer JJ, Samady H, Mcpherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 1;90(3):210-5.
22. Pijls NHJ. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart* 2004; 90:1085-1093.
23. Chamuleau SAJ, Meuwissen M, Toch KT, Van Eck-Smit BLF, Tio RA, Tijssen JGP et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 377-380.
24. De Scheerder I, De Man F, Herregods MC, Wilczek K, Barrios L, Raymenants E, Desmet W, De Geest H, Piessens J. Intravascular ultrasound versus angiography for measurement of luminal diameters in normal and diseased coronary arteries. *Am Heart J* 1994; 127(2):243-251.
25. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Pappas C, Kent KM, Leon MB. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999;100(3):256-61.
26. Sibley DH, Millar HD, Hartley CJ, Whitlow PL. Subselective measurement of coronary blood flow velocity using a steerable Doppler catheter. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1332-1340.

27. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*. 1992;85:1899–1911.
28. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Back RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-2160.
29. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987;76(6):1183-9.
30. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81(4):1319-30
31. Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:64–70.
32. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003; 5(2): 67-71.
33. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van Der Voort P. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-3193.
34. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-1708.

35. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104(20):2401-6.
36. Pijls NHJ, De Bruyne B, Bech GJW, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJRM et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery. *Circulation* 2000; 102: 2371-2377.
37. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans; validation with positon emission tomography. *Circulation* 1994; 89: 1013-1022.
38. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001;87(2):136-41.
39. Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, Suzuki K, Kawana M, Kasanuki H. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis: relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999;100(3):250-5.
40. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001 10;104(2):157-62.
41. McClish JC, Ragosta M, Powers ER, Barringhaus KG, Gimple LW, Fischer J, Garnett J, Siadaty M, Sarembock IJ, Samady H. Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the

physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004 1;93(9):1102-6.

42. Marcus ML, Mueller TM, Gascho JA, Kerber RE. Effects of cardiac hypertrophy secondary to hypertension on the coronary circulation. *Am J Cardiol* 1979;44:1023-1031.
43. Hoffmann JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-159.
44. Pijls NHJ, DeBruyne B. Coronary Pressure. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers. Press;2000. p. 253.
45. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
46. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
47. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA consensus of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA consensus)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Consensus (committee to revise the 1993 consensus for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(8):2215-39.
48. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87:1489-97.
49. Pitt B, Walters D, Brown WV, et al, for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.

50. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1115-1121.
51. Pijls NHJ. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1122-1123.
52. Botman KJ, Pijls NHJ, Bech GJW et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel coronary disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2004;63:184-191.
53. Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, Powers E, Fearon W, De Bruyne B et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse effects at follow-up. A Multicenter Registry. *Circulation* 2002; 105: 2950-2954.
54. Bech GJW, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis – A Randomized Trial. *Circulation* 2001;103:2928-2934.
55. Berger A, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Long-term guided clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:438-42.
56. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(24):2623-9.
57. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Leesar M, et al. Thirty-Month Outcome After Fractional Flow Reserve-Guided Versus Conventional Multivessel Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2005;96:877-884.
58. Van Schaardenburgh P, Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ et al. Is it necessary to stent non-ischemic stenoses? Five year follow-up of the

- DEFER study. *Eur Heart J*. 2005;26(Supplement 1):638-639.
59. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde. *Informe Epidemiológico do SUS*, Ano V, nº 2, abr.-jun. 1996, supl. 3.
 60. Brueren BRG, ten Berg JM, Suttorp MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18(2):73-76.
 61. Lindstaedt M, Fritz MK, Yazar A, et al. Optimizing revascularization strategies in patients with multivessel coronary disease: Impact of intracoronary pressure measurements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(4):897-903.
 62. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, et al.: Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Consensus for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(8):804-47.
 63. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465-1478.
 64. Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, et al. Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *Eur Heart J*. 1997 Jan;18(1):69-77.
 65. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx

- Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
66. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
67. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109(16):1942-7.
68. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*. 2003; 107: 381–383.
69. Serruys PW et al. Arterial revascularization therapies study part II of the sirolimus eluting in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3)Supplement 1:7A(1058-6).
70. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giesen WJ, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Hofma SH, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;23;109(11):1366-70.

71. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heindenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J* 2003;145(5):882-887.
72. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1115-1121.
73. Klauss V. Should fractional flow reserve be used to decide whether to perform percutaneous coronary intervention? *Nat Clin Practice Cardio Med* 2006;3(3):132-133.
74. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522.
75. Braunwald E. Unstable Angina. A classification. *Circulation* 1989;80(2):410-4.
76. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little, Brown, 1964.