

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Hospital Paraná, Maringá, PR, Brasil.

<sup>5</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>6</sup> Hospitais da Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

#### Como citar este artigo:

Sant'Anna FM, Bandeira DG, Sant'Anna LB, Casagrande B, Maia JP, Caixeta AM, Zukowski CN, et al. Fluxo fracionado de reserva do miocárdio: bases fisiológicas, aplicações clínicas e limitações. J Transcat Intervent. 2022;30:eA202108. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202230A202208>

#### Autor correspondente:

Fernando Mendes Sant'Anna  
Hospital Santa Izabel  
Rua Barão do Rio Branco, 72 – Passagem  
CEP: 28906-170 – Cabo Frio,  
RJ, Rio de Janeiro  
E-mail: fmsantanna@gmail.com

#### Recebido em:

28/9/2021

#### Aceito em:

10/1/2022



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

## Fluxo fracionado de reserva do miocárdio: bases fisiológicas, aplicações clínicas e limitações

### Fractional flow reserve: physiological bases, clinical applications and limitations

Fernando Mendes Sant'Anna<sup>1ID</sup>, Daniel Gustavo Sabino Ferreira Bandeira<sup>2ID</sup>, Lucas Bonacossa Sant'Anna<sup>3ID</sup>, Bruno Casagrande<sup>2ID</sup>, Júlio de Paiva Maia<sup>4ID</sup>, Adriano Caixeta<sup>5ID</sup>, Cleverson Neves Zukowski<sup>6ID</sup>, Daniel Chamie<sup>2ID</sup>

DOI: 10.31160/JOTCI202230A202208

**RESUMO** – A avaliação fisiológica invasiva da circulação coronariana emergiu nos últimos anos como uma abordagem diagnóstica valiosa no manejo de pacientes com síndrome coronariana crônica, contornando limitações importantes como avaliar função a partir da anatomia e a baixa resolução espacial associada à angiografia ou testes não invasivos. O valor das medidas de fluxo hiperêmico para estimar a relevância funcional das estenoses coronárias é suportado por um grande número de estudos. O objetivo do presente artigo é rever as principais bases fisiológicas, aplicações clínicas e limitações do fluxo fracionado de reserva do miocárdio, o principal índice utilizado na avaliação funcional invasiva da circulação coronariana.

**Descritores:** Fluxo fracionado de reserva do miocárdio; Isquemia miocárdica; Doença da artéria coronariana; Intervenção coronária percutânea

**ABSTRACT** – Invasive physiological assessment of the coronary circulation has emerged in recent years as a valuable diagnostic approach in the management of patients with chronic coronary syndrome, overcoming important limitations such as evaluating function from the anatomy and the low spatial resolution associated with angiography or non-invasive tests. The value of hyperemic flow measurements to estimate the functional relevance of coronary stenoses is supported by many studies. The aim of this paper is to review the physiological bases, clinical applications and limitations of myocardial fractional flow reserve, the main index used in the invasive functional assessment of the coronary circulation.

**Keywords:** Fractional flow reserve; Myocardial ischemia; Coronary artery disease; Percutaneous coronary intervention

### INTRODUÇÃO

Sabe-se que a presença de isquemia miocárdica é um dos fatores prognósticos mais importantes em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).<sup>1</sup> Isso foi mostrado de forma conclusiva em algumas metanálises: a taxa anual de morte cardíaca ou infarto agudo do miocárdio (IAM) era aproximadamente 0,5% após cintilografia de perfusão ou ecoestresse normais contra mais do que 6% quando um desses métodos mostrava evidência de isquemia.<sup>1,2</sup>

Na prática, todavia, os testes não invasivos são realizados apenas em uma minoria dos pacientes enviados para angioplastia coronariana.<sup>3,4</sup> Grande parte das intervenções coronarianas percutâneas (ICP) são realizadas baseadas apenas em critérios angiográficos, sem avaliação prévia da existência de isquemia.<sup>5</sup> Não obstante seus méritos indiscutíveis, a angiografia mostra limitações já conhecidas na estimativa da gravidade real de obstruções coronarianas, particularmente no caso de estenoses moderadas.<sup>6,7</sup> Logo, a combinação da perfeita definição anatômica (angiografia) aliada à informação funcional é indispensável para definir adequadamente a estratégia de tratamento de pacientes com DAC.<sup>8,9</sup>

Este artigo teve por objetivo rever um dos principais métodos de avaliação funcional invasiva da circulação coronariana: o fluxo fracionado de reserva (FFR) do miocárdio ou reserva de fluxo fracionado do miocárdio que, desde sua validação por Nico Pijls, em 1993,<sup>10</sup> vem sendo o método mais utilizado e com maior tempo de seguimento (>20 anos).

## DEFINIÇÃO

Define-se o FFR como o fluxo sanguíneo máximo para o miocárdio na presença de uma determinada estenose (ou estenoses), dividido por esse mesmo fluxo se não houvesse nenhuma estenose.<sup>11</sup> Esse índice representa a fração do fluxo miocárdico máximo normal que pode ser atingido, a despeito da presença da estenose. O FFR pode ser facilmente determinado dividindo-se a pressão média distal à lesão coronariana pela pressão média em aorta durante vasodilatação máxima (induzida por papaverina ou adenosina intracoronarianas ou adenosina intravenosa), conforme tabela 1. A figura 1 mostra a representação esquemática de como determinar o FFR e porque uma medida de fluxo pode ser inferida dividindo-se pressões, tendo como base a equação hidráulica.

O valor do FFR para assegurar presença de isquemia miocárdica já foi amplamente estabelecido.<sup>11,12</sup> Sabe-se que vasos que apresentam  $FFR > 0,80$  podem ser tratados com segurança de forma conservadora, enquanto  $FFR \leq 0,80$  é sinal de isquemia miocárdica, e os pacientes, nesses casos, poderiam se beneficiar de procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica.<sup>13-15</sup> No entanto, é importante notar que o FFR reflete um *continuum* de risco em que há uma relação inversa entre os valores do FFR e o risco de evento clínico adverso, aumentando a utilidade potencial do FFR, além de apenas um índice binário. Isso é apoiado por uma grande metanálise agrupada no nível do paciente,<sup>16</sup> demonstrando que os eventos clínicos aumentaram conforme o FFR diminuiu, e a revascularização mostrou maior benefício líquido para valores basais do FFR mais baixos. Para a avaliação do FFR como uma variável contínua, em todo seu espectro de valores, a modelagem estatística sugeriu que o FFR prognóstico ideal para guiar a revascularização pode ser 0,67. Essa observação foi corroborada pelo registro IRIS-FFR (*Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve*), que incluiu >8.000 lesões, cuja modelagem estatística sugeriu que o limite do FFR ideal para prever morte cardíaca ou infarto do miocárdio foi de 0,64, e somente vasos com valores do  $FFR \leq 0,75$  se correlacionaram com melhor evolução clínica quando tratados.<sup>17</sup>

**Tabela 1.** Importância da vasodilatação epicárdica e microvascular durante a medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio

Vasodilatação epicárdica	
Dinitrato de isossorbida: 200µg a 500µg IC em bólus, pelo menos 30 segundos antes das primeiras medidas	
Vasodilatação microvascular	
Adenosina ou ATP IC	60µg a 100µg na CD e 150µg a 200µg na CE
Papaverina IC	15mg na CD e 20mg na CE
Nitroprussiato IC	0,6µg/kg em bólus
Adenosina ou ATP intravenosa	140µg/kg/minuto (em veia central, por exemplo: femoral)
Efeitos colaterais	
Adenosina, papaverina e ATP	Bradycardia, hipotensão arterial, sensação passageira de mal-estar (queimação) em região precordial e calor ou rubor generalizados
Nitroprussiato de sódio	Hipotensão arterial

IC: intracoronariano; ATP: adenosina trifosfato; CD: coronária direita; CE: coronária esquerda.



## Equação hidráulica

$$\Delta P = Q \times R$$

$$Q = \Delta P / R$$

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

**Fonte:** Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure. 2nd ed. The Netherlands: Kluwer Academic; 2000.<sup>19</sup>

P: pressão; Q: fluxo; R: resistência;  $Q_{\text{estenose}}$ : fluxo na artéria coronária com estenose;  $Q_{\text{normal}}$ : fluxo na artéria coronária na ausência de estenose;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária;  $P_A$ : pressão média em aorta;  $R_{\text{mio}}$ : resistência miocárdica.

**Figura 1.** Base do cálculo do fluxo fracionado de reserva. O fluxo fracionado de reserva do miocárdio é calculado dividindo-se a pressão média distal na artéria coronária pela pressão média em aorta, durante hiperemia máxima.

Por outro lado, um estudo publicado em 2020,<sup>18</sup> retrospectivo, multicêntrico e populacional, investigou se a aderência aos valores de corte do FFR ( $\leq 0,80$ , isquêmico ou  $>0,80$ , não isquêmico) para indicação ou não de ICP estaria associada com melhor evolução clínica. Esse estudo envolveu 9.106 pacientes e mostrou que fazer a ICP comparado com não fazê-la estava associado com menores taxas de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) em lesões isquêmicas e maiores taxas de ECAM em lesões não isquêmicas, o que dá suporte à realização de ICP de acordo com os valores do FFR.

De toda forma, a combinação da angiografia com a avaliação fisiológica da lesão (FFR ou outros índices) surge como única estratégia completa já que combina anatomia, fisiologia e possibilidade inclusive de tratamento *ad hoc*.

### MEDIDA DO FLUXO FRACIONADO DE RESERVA

Como recomendação prática, dá-se preferência à utilização de cateteres-guia 6F ou 7F sem furos laterais para medir o FFR. A corda-guia utilizada para a medida do FFR utiliza um sensor específico localizado a 3cm de sua ponta, tem 0,014" de diâmetro (0,36mm) e ponta macia igual à utilizada nos procedimentos de angioplastia. Atualmente, os três principais fios-guias disponíveis no mercado são PressureWire™ X (Abbott, Chicago, Illinois, Estados Unidos), Verrata™ (Philips/Volcano, San Diego, Califórnia, Estados Unidos) e Comet™ (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, Estados Unidos). Essas cordas-guia são conectadas (por cabo ou WiFi) a um aparelho que capta e analisa o sinal pressórico enviado, que é, então, convertido em sinal elétrico e exibido na tela do analisador. Todos esses equipamentos medem tanto o FFR quanto índices não hiperêmicos, que serão objeto de outra revisão.

Como recomendação prática, o passo a passo para a medida do FFR é o seguinte:

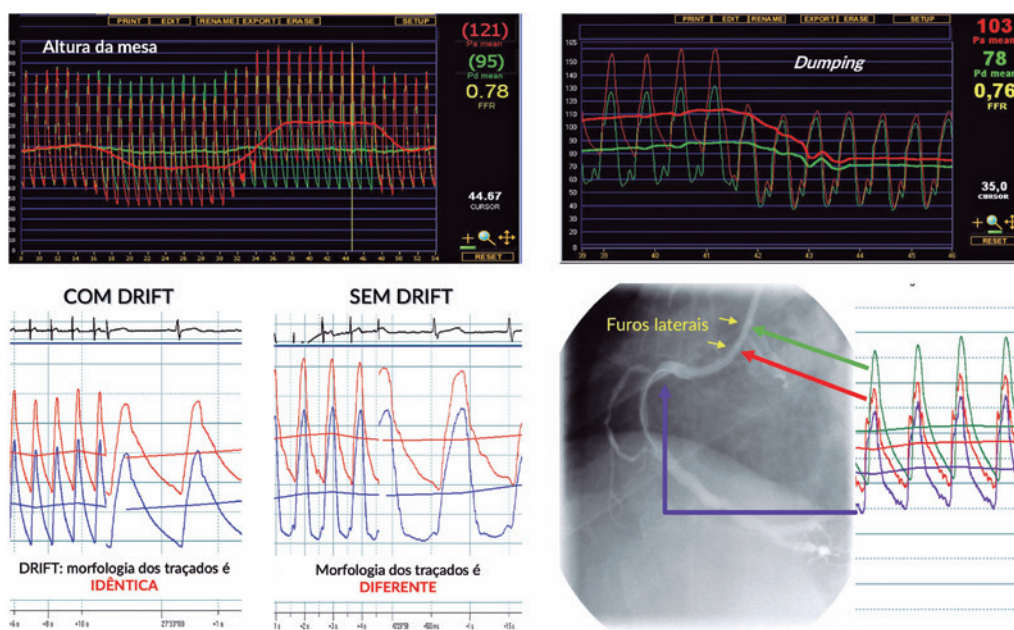
1. Administrar vasodilatador intracoronariano (Tabela 1).
2. Lavar e calibrar (zerar) o cateter-guia e o *pressurewire* (PW).
3. Introduzir o PW até que o sensor deste (a 3cm da ponta) coincida com a ponta do cateter-guia.
4. Equalizar as pressões no PW/cateter-guia após lavar vigorosamente o cateter-guia, retirando resquícios de contraste e sangue.
5. Avançar o PW para o leito distal da coronária a ser avaliada.
6. Administrar adenosina por via intracoronária ou endovenosa profunda (doses na Tabela 1).
7. Gravar a medida do FFR realizando, quando indicado, a curva de *pullback* (recoo progressivo e lento da corda-guia do leito distal da coronária para a ponta do cateter-guia, o que permite a avaliação pormenorizada de todo o segmento da coronária a ser estudada e é importante na avaliação de lesões seriadas e doença aterosclerótica difusa).
8. Checar cuidadosamente se existe a presença de *drift* ao final.

### PRINCIPAIS CAUSAS DE ERRO NA MEDIDA DO FLUXO FRACIONADO DE RESERVA

Os principais erros a serem evitados na medida do FFR são os que seguem.<sup>19,20</sup>

#### Altura da mesa

Sabe-se o quanto é importante a altura do transdutor em relação ao paciente. Não deve estar nem muito alto, nem muito baixo. O ideal é que se situe no nível da linha axilar média do paciente. Caso contrário, é possível ter artefatos como os exibidos na figura 2.



P<sub>A</sub>: pressão média em aorta; P<sub>d</sub>: pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 2.** Erros mais comuns na medida do fluxo fracionado de reserva.

### Hiperemia insuficiente

Na medida do FFR, uma boa hiperemia é fundamental.<sup>10,11</sup> Recomenda-se usar, sempre que possível, adenosina endovenosa em veia profunda. A dose padrão é de 140µg/kg/minuto. Doses mais elevadas, segundo estudo recente,<sup>21</sup> não mostraram vantagens e aumentaram a incidência de efeitos colaterais. Sempre lembrar que uma hiperemia insuficiente subestima o gradiente translesional e superestima o FFR, subestimando a gravidade da lesão.

### Cateter-guia

Evitar encunhamento do cateter-guia no óstio da coronária (o que leva a uma ventricularização do traçado pressórico em aorta, também conhecido como *damping* ou amortecimento) e cateteres-guia com furos laterais (Figura 2), que podem produzir artefatos nos traçados de pressão em aorta, além de impedir a administração de agentes hiperêmicos intracoronarianos, uma vez que parte do que se injeta escoar pelos furos laterais.

### Drift

O *drift*, que pode ser definido como uma flutuação nos traçados pressóricos. Ele acontece quando se observam gradientes pressóricos iguais na diástole e sístole, com presença de sinais paralelos (Figura 2). Quando isso acontece, deve-se recuar o sensor até a ponta do cateter-guia e equalizar de novo as pressões. Caso o defeito persista, considerar a troca do PW.

### Agulha ou introdutor da corda-guia

A agulha, usada para introduzir o PW através do conector Y para dentro do cateter-guia deve ser retirada desse conector ao se equalizarem as pressões e quando se for medir o FFR. Caso contrário, pode-se produzir também artefatos nas medidas pressóricas.

### Gradiente reverso

Em alguns casos, é possível observar diferenças hidrostáticas entre a raiz da aorta e o leito coronariano distal, da ordem de 3mmHg a 7mmHg. Esse gradiente desaparece quando se realiza a manobra de retração da corda-guia (*pullback*).

### Falha na interpretação

Inclui-se esse item como um possível erro porque, muitas vezes, o médico considera incorreta a medida fisiológica e, na realidade, ele não leva em conta alguns fatores. Por exemplo, um FFR elevado na presença de uma lesão coronariana grave pode significar pequena área perfundida (vaso de pouca importância), infarto antigo comprometendo boa parte da viabilidade daquela área, circulação colateral abundante ou mesmo um erro na interpretação angiográfica da lesão.

## APLICAÇÕES CLÍNICAS DO FLUXO FRACIONADO DE RESERVA

As principais aplicações clínicas do FFR na DAC são, em lesões moderadas, para doenças uniarterial e multiarterial, e em situações especiais, como lesões seriadas, doença aterosclerótica difusa, tronco da coronária esquerda (TCE), lesões ostiais e em bifurcação e IAM.

### Doença uniarterial

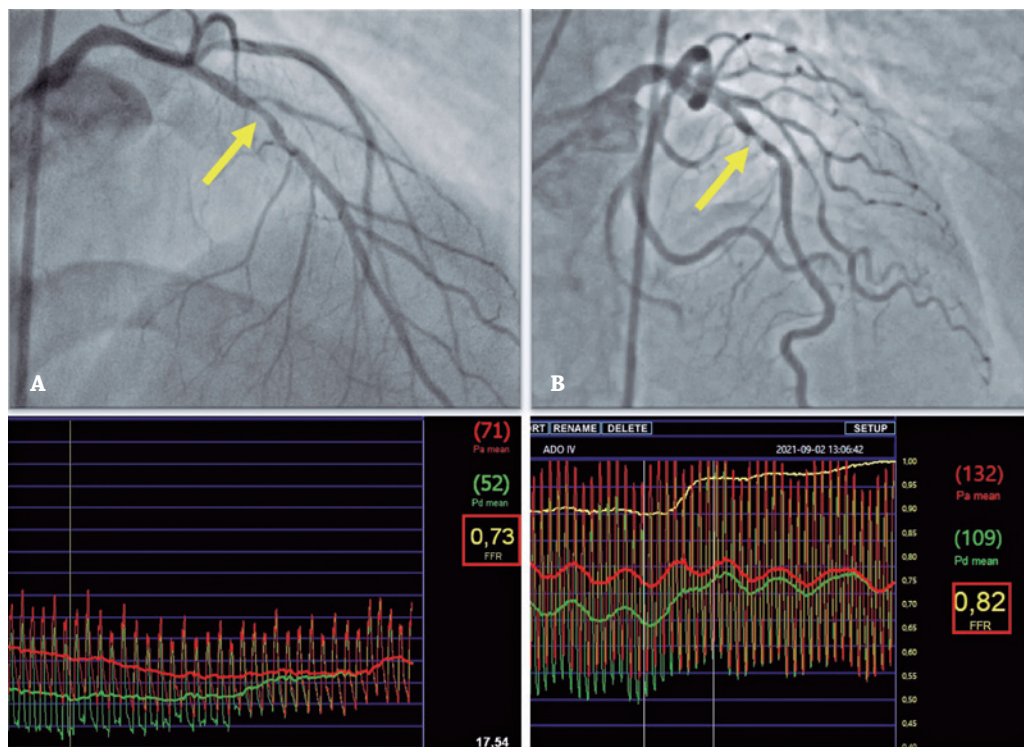
A avaliação fisiológica da DAC tornou-se uma das pedras angulares da tomada de decisão para a revascularização do miocárdio. A principal indicação da medida do FFR é na avaliação da importância funcional das lesões moderadas, ou seja, lesões obstrutivas entre 40% e 70% pela estimativa visual. A figura 3 mostra como duas estenoses angiograficamente semelhantes podem ter importância funcional completamente distinta. Numa série inicial de 45 pacientes portadores de DAC uniarterial com estenoses moderadas à angiografia coronária, mostrou-se que a medida do FFR tem acurácia significativamente superior para distinguir lesões responsáveis por isquemia quando comparada ao teste ergométrico, à cintilografia do miocárdio ou ao ecocardiograma de estresse.<sup>12</sup> Todos os pacientes (n=21) nos quais o FFR foi <0,75 apresentaram sinais de isquemia em um ou mais dos testes, enquanto nos 24 pacientes nos quais o FFR foi ≥0,75 apenas três tiveram algum teste não invasivo positivo.

Outra análise de 250 pacientes (452 lesões) submetidos à ICP após medida do FFR mostrou pobre correlação entre as lesões intermediárias pela angiografia e a medida do FFR ( $rho=-0,33$ ;  $p<0,0001$ ).<sup>9</sup>

O estudo DEFER (*Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis*)<sup>13</sup> demonstrou a segurança e a eficácia em se adiar a ICP em estenoses com FFR ≥0,75. O grupo no qual os valores do FFR eram ≥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 ICP foi realizada ( $p=0,27$ ). O seguimento de 15 anos do estudo DEFER,<sup>22</sup> realizado em 92% dos pacientes, mostrou resultados consistentes, com taxas combinadas de mortalidade ou revascularização do vaso-alvo semelhantes entre os três grupos, porém com taxa de infarto do miocárdio na população cujo tratamento foi adiado com base no FFR (Grupo Defer) menor do que aquelas nos outros dois grupos (Perform e Reference) (2,2% versus 10% versus 12,5%;  $p<0,05$  para ambas as comparações).

### Doença multiarterial

O próximo grande ensaio sobre o FFR centrou-se em seu valor em pacientes com doença multiarterial, um cenário clínico em que os testes funcionais não invasivos nem sempre fornecem informações precisas para decidir quais as estenoses que devem ser consideradas para a revascularização. Além disso, pacientes com DAC multiarterial



$P_A$ : pressão média em aorta;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 3.** Fluxo fracionado de reserva nas lesões moderadas. Exemplo de dois pacientes com lesões moderadas em terço proximal da artéria descendente anterior. Apesar da semelhança angiográfica, as duas lesões mostram importância funcional distinta. Enquanto a lesão em A é responsável por isquemia, tendo sido tratada por angioplastia com implante de stent, a lesão B foi tratada apenas clinicamente, com base na medida do fluxo fracionado de reserva ( $>0,80$ ).

apresentam-se como uma população deveras heterogênea. As características anatômicas das lesões, seu grau de complexidade e sua importância funcional podem variar tremendamente e têm importantes implicações na estratégia de revascularização. Ademais, existe grande discrepância entre a descrição anatômica da lesão e a importância real desta última. Por exemplo, um paciente pode ser portador de “doença triarterial” com base na angiografia, mas apresentar apenas duas estenoses significativas do ponto de vista funcional. O contrário também pode ser verdadeiro: um paciente pode apresentar uma lesão aparentemente discreta no TCE e outra importante na artéria coronária direita, e, quando se avalia o FFR, essa lesão de tronco pode ser na realidade a mais importante.

Alguns estudos preliminares envolvendo a utilização do FFR em pacientes multarteriais vinham sendo encorajadores. Em 2009 foi publicado o FAME (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention*).<sup>14</sup> Esse estudo randomizou 1.005 pacientes multarteriais para serem tratados por meio de angioplastia com implante de stents farmacológicos, estratificando-os em dois grupos: Grupo Angiografia (496), no qual todas as lesões foram tratadas com base em critérios angiográficos, e Grupo FFR (509), no qual somente as lesões cujo FFR fosse  $\leq 0,80$  seriam tratadas. O índice de ECAM após o período de 1 ano no Grupo FFR foi 30% menor do que no Grupo

Angiografia. Além disso, o custo do procedimento no Grupo FFR foi também significativamente inferior. Assim, o estudo FAME demonstrou a superioridade da ICP guiada por FFR sobre a ICP guiada por angiografia entre pacientes com doença multarterial em 1 ano. Após 2 anos de seguimento,<sup>23</sup> o estudo FAME continuava a mostrar vantagens para o grupo tratado com base no FFR, tanto em relação às taxas de morte ou IAM como na incidência de IAM apenas. Mais interessante ainda, das 513 lesões inicialmente não tratadas por terem  $\text{FFR} \geq 0,80$ , apenas uma (0,2%) foi responsável por um infarto tardio, e somente 16 (3,2%) progrediram ao longo de 2 anos, necessitando de um procedimento de revascularização, índices extraordinariamente baixos e que atestam a segurança do tratamento conservador com base no FFR. Finalmente, mesmo após 5 anos de seguimento,<sup>24</sup> as diferenças persistiram, mas perderam significado estatístico devido ao menor número de doentes em risco. O índice de ECAM nos dois grupos passa a ser semelhante ( $p=0,31$ ), porém a abordagem fisiológica se mostra bem mais custo-efetiva, com uma quantidade de stents implantados por paciente significativamente menor ( $p < 0,0001$ ).

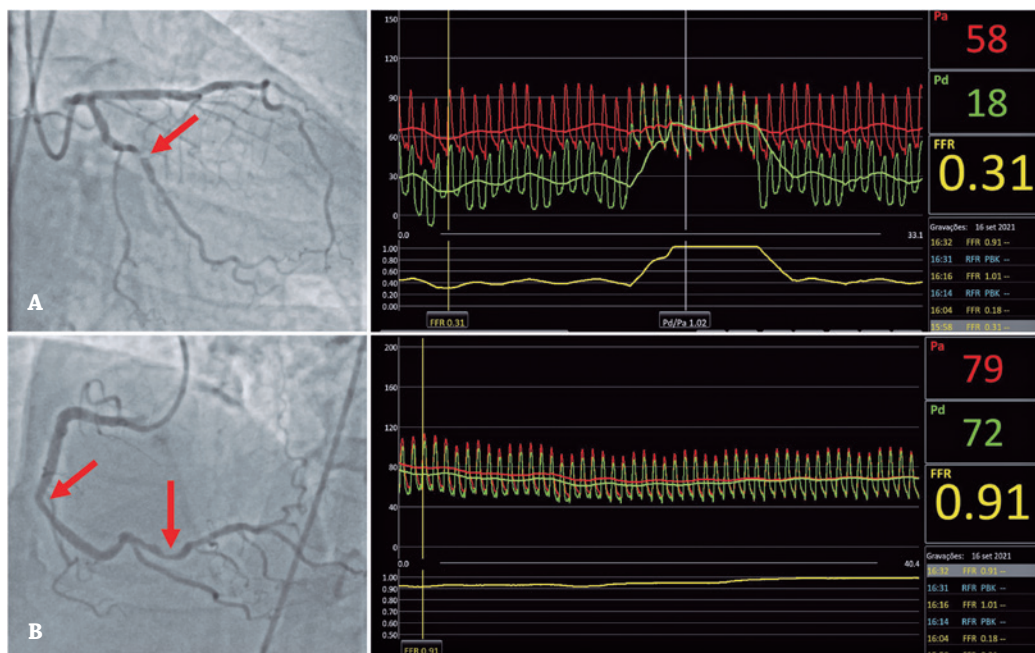
No entanto, não se sabia ainda se pacientes com DAC estável, tratados com stents farmacológicos com base no FFR, teriam evolução clínica superior àqueles tratados apenas com terapia medicamentosa otimizada (TMO), mesmo com evidências de isquemia. Assim surgiu o FAME II,<sup>15</sup> pu-

blicado em 2012. Esse estudo randomizou pacientes com  $\text{FFR} \leq 0,80$  para serem tratados apenas clinicamente (Grupo TMO) ou clinicamente mais ICP e implante de stents farmacológicos nas lesões isquêmicas (Grupo ICP). Aqueles pacientes nos quais todas as lesões mostrassem  $\text{FFR} > 0,80$  eram alocados num grupo registro, tratados apenas com medicamentos (TM). O objetivo primário do estudo era a sobrevida livre dos eventos compostos morte, IAM ou revascularização de urgência. O recrutamento desse estudo foi prematuramente interrompido com 1.220 pacientes (888 randomizados e 332 no grupo registro), pois o índice de eventos foi significativamente menor no Grupo ICP em relação ao Grupo TMO. Isso aconteceu principalmente devido ao menor índice de internações para revascularização de urgência no Grupo ICP, quais sejam angina instável ou IAM. Os autores do estudo concluíram que, em pacientes com DAC estável e pelo menos uma estenose com  $\text{FFR} \leq 0,80$ , a angioplastia, seguida de implante de stent farmacológico e associada à TMO, comparada com a TMO apenas, resulta em menores índices de revascularização de urgência no Grupo ICP. Entre as estenoses funcionalmente não significativas (Grupo Registro), a TMO resulta em excelente evolução clínica (índice de eventos compostos de 3%), independente do aspecto angiográfico das lesões. O seguimento de 5 anos desse estudo<sup>25</sup> mostrou resultados mantidos com taxa de ECAM menor no Grupo ICP comparada com o Grupo TMO, principalmente devida a revascularizações de urgência e eventos compostos morte ou IAM, decorrentes de uma menor taxa de IAM espontâneo no Grupo ICP em

comparação com o Grupo TMO.<sup>26</sup> Não houve diferença nas taxas de mortalidade ou infarto entre os grupos e tampouco na ocorrência de ECAM entre o Grupo ICP e o Grupo registro (TM).

Concluindo, o estudo FAME II demonstrou que a ICP guiada por FFR associada à TMO é superior à TMO isolada em pacientes com pelo menos uma estenose com  $\text{FFR} \leq 0,80$ . É importante mencionar que o ensaio FAME II foi lançado logo após o estudo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*),<sup>27</sup> que demonstrou falta de benefício da ICP em relação à TMO isolada em relação à mortalidade e infarto do miocárdio em longo prazo. Os resultados do COURAGE foram criticados pela inclusão de pacientes com isquemia miocárdica leve. Recentemente, o estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*) mostrou que, em pacientes com isquemia miocárdica moderada ou grave avaliada por testes não invasivos, uma estratégia invasiva com TMO não oferece benefício clínico em comparação com a TMO isolada, em relação ao desfecho composto primário, em uma mediana de 3,2 anos.<sup>28</sup> Do ponto de vista da avaliação fisiológica, não se sabe se a estratégia invasiva guiada pela fisiologia poderia ter levado a resultados diferentes,<sup>26</sup> uma vez que as decisões tomadas na estratégia invasiva foram predominantemente guiadas pela angiografia. O FFR foi usado em apenas 20% dos pacientes no braço invasivo, de acordo com o protocolo.

A figura 4 mostra um caso típico de avaliação funcional invasiva de doença coronariana multiarterial, por meio da medida do FFR.



$P_a$ : pressão média em aorta;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 4.** Fluxo fracionado de reserva na doença coronariana multiarterial. Paciente com quadro de angina instável e angiografia mostrando lesão grave em grande ramo marginal da artéria circunflexa (A) e duas lesões moderadas em artéria coronária direita (B). A medida do fluxo fracionado de reserva confirmou a gravidade da lesão em artéria circunflexa, porém, mais importante, mostrou que as lesões de coronária direita não provocavam isquemia. Paciente foi tratado apenas com um stent em artéria circunflexa.

## Lesões em série

As estenoses em série são definidas como duas ou mais lesões separadas por segmentos angiograficamente normais de intervenção. Refletem a natureza difusa da doença aterosclerótica coronária, sendo frequentemente encontradas em angiogramas coronários. Quando há muitas estenoses no mesmo vaso, os testes funcionais não invasivos têm resolução espacial limitada para identificar qual estenose é responsável pela isquemia localizada. Nesse contexto, a avaliação fisiológica invasiva oferece vantagem prática em desvendar os segmentos epicárdicos responsáveis pela redução do fluxo a jusante.

No entanto, é imperativo entender que a velocidade do fluxo hiperêmico pode ser atenuada por estenoses de gravidade até moderada.<sup>29</sup> Desse modo, mesmo as estenoses triviais ou doenças difusas podem confundir as avaliações de pressão hiperêmica. A presença de uma lesão distal diminui o fluxo hiperêmico através da lesão proximal, alterando sua gravidade relativa. Por outro lado, a lesão proximal promove a redução do fluxo hiperêmico em graus variados e aumenta de modo exagerado a gravidade relativa da lesão distal. Essa interação de fluxo entre lesões em série tem sido chamada de “conversa entre as lesões” (*crosstalk*). Em termos práticos, a relação entre pressão média distal na artéria coronária e pressão média em aorta ( $P_d/P_A$ ) medida entre duas lesões em série não é a mesma que o FFR calculado para a mesma lesão após tratamento da estenose distal.

De Bruyne et al.<sup>30</sup> desenvolveram equações teóricas a partir de modelos animais, posteriormente validadas em humanos por Pijls et al.,<sup>31</sup> para prever o FFR de cada estenose em série, como se a outra estenose não estivesse presente. As variáveis dependentes foram  $P_A$ ,  $P_d$ , pressão entre as duas lesões ( $P_m$ ) e pressão de encunhamento coronariano ( $P_w$ ) sob hiperemia máxima. A  $P_w$  representa o grau de fluxo miocárdico composto de colaterais, que só pode ser obtido durante a oclusão da artéria coronária por cateter balão. Isso requer um compromisso com a ICP antes de fazer o diagnóstico, limitando a aplicação clínica de tais fórmulas teóricas.

Em estudo com 131 participantes de dois grandes centros coreanos, Kim et al.<sup>32</sup> relataram os resultados a longo prazo do uso do FFR, medido por traçados de pressão de *pullback* para guiar a revascularização em pacientes com lesões *tandem* em uma única artéria coronária. De acordo com seu protocolo, a lesão que causou o maior gradiente de pressão foi tratada (lesão do alvo primário). A segunda estenose só foi tratada se o FFR dessa lesão fosse significativo após a ICP da primeira lesão. Em 61% das lesões, a revascularização foi adiada com base no FFR. Não houve eventos adversos relacionados às lesões deferidas, com E, e não diferidas sugerindo a segurança do traçado de *pullback* do FFR para orientar a revascularização em pacientes com lesões seriadas. Outro estudo utilizando modelos dinâmicos de fluxo computacional *in vitro* validou o gradiente do FFR (delta FFR) através da estenose durante o *pullback* do fio de pressão como uma estimativa substituta da gravidade funcional relativa para cada lesão *tandem*.<sup>33</sup> Como resultado,

uma abordagem prática para avaliar lesões em série no mesmo vaso seria, após a equalização da pressão, avançar o fio-guia para o vaso-alvo e posicioná-lo em seu segmento mais distal, após todas as estenoses em série; induzir hiperemia máxima e registrar a relação  $P_d/P_A$  mais baixa na posição distal; durante a hiperemia máxima recuar o fio-guia com um ritmo lento e constante, usando marcadores para identificar cada lesão no traçado de *pullback*; identificar a lesão através da qual o gradiente de pressão máximo (FFR grande delta) foi registrado e tratá-la primeiro; após implantar o stent na primeira lesão, medir o FFR da lesão remanescente e decidir sobre o tratamento da lesão. A figura 5 ilustra esta abordagem.

## Doença aterosclerótica difusa

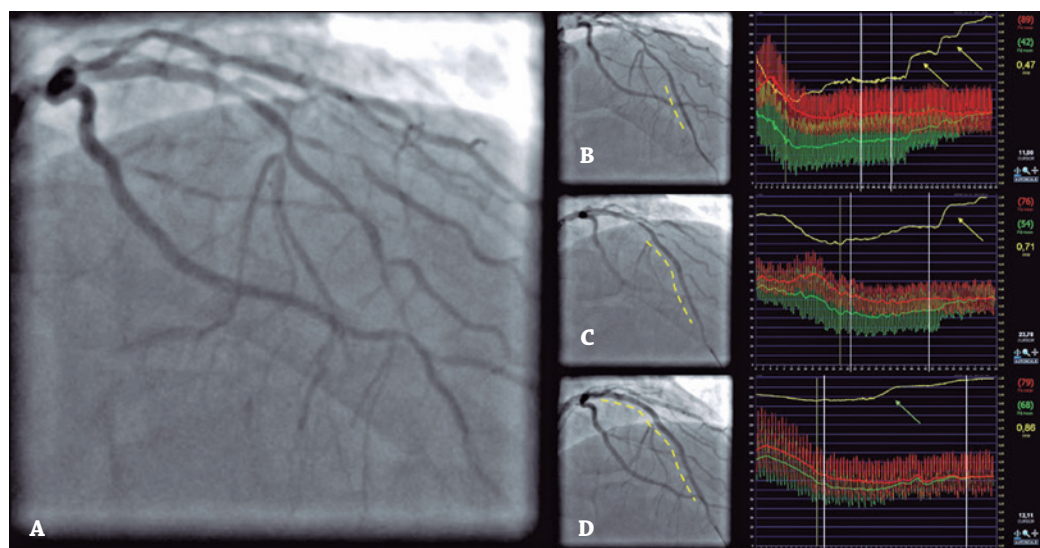
Estudos anatomopatológicos e com ultrassom intravascular demonstraram que, quando lesões focais são identificadas à angiografia, a doença aterosclerótica frequentemente está presente também nos demais segmentos da circulação coronariana.<sup>34,35</sup> Por outro lado, o conceito clássico de que o impacto no fluxo miocárdico máximo ocorre mediante a presença de estenoses maiores do que 50% poderia, em primeira análise, sugerir, de forma equivocada, que a aterosclerose difusa, desacompanhada de obstruções focais, não seria capaz de causar repercussão fisiológica significativa.

Nesse cenário, De Bruyne et al. observaram redução pressórica contínua ao longo de artérias com doença aterosclerótica difusa, ao contrário do padrão observado em coronárias normais, levando à queda significativa da reserva de fluxo e ao conseqüente aumento da detecção de isquemia por métodos não invasivos.<sup>36</sup> O desenvolvimento de uma resistência anormal nas artérias epicárdicas envolvidas por aterosclerose seria o principal mecanismo relacionado a esse fenômeno.

A medida do FFR deve ser realizada de forma cautelosa nessa situação, com posicionamento mais distal do fio-guia, *pullback* gradual – preferencialmente sob infusão contínua de adenosina endovenosa – e observação criteriosa do aspecto da curva até o retorno da equalização, identificando eventuais saltos pressóricos que poderiam desmascarar segmentos mais gravemente acometidos. Em artérias com doença aterosclerótica difusa, a progressão da  $P_d$  se mostra lenta e contínua, conferindo à curva um típico “padrão em rampa” (Figura 6).

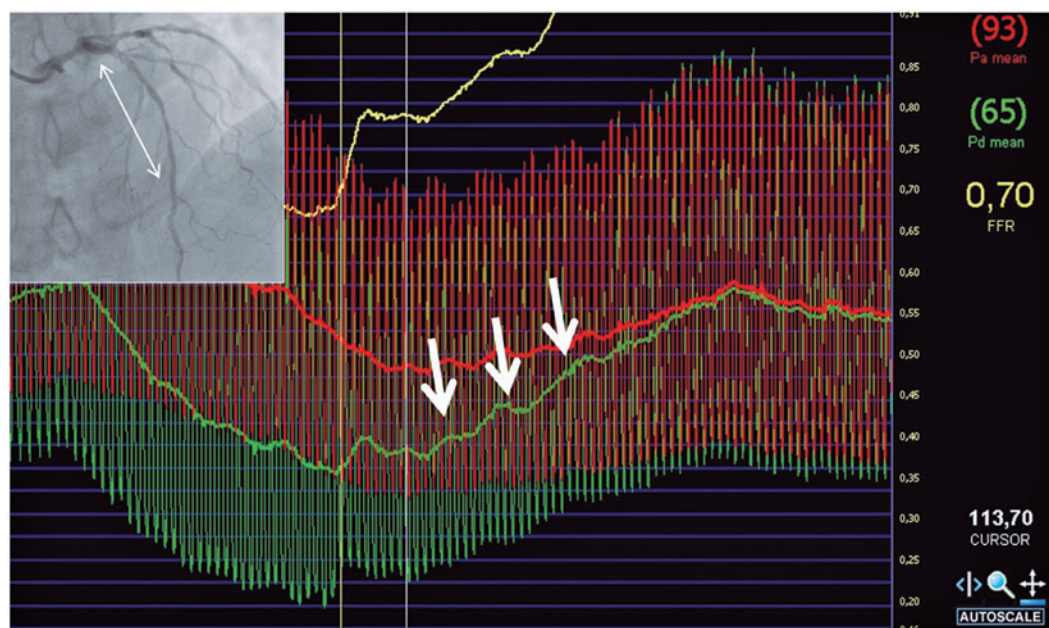
A adição de um *pullback* motorizado (1mm/segundo) demonstrou maior capacidade de discriminação entre doença focal e difusa, por meio da quantificação acurada da queda pressórica aferida durante a manobra de retração da corda guia (*pullback*) e da extensão funcional da DAC, reclassificando o padrão observado pela angiografia em um terço dos casos.<sup>37</sup>

A revascularização, nesses casos, independentemente da modalidade, tem pior prognóstico quando comparada ao tratamento de lesões focais, sendo observados resultados subótimos do FFR após a ICP, especialmente com múltiplos stents em segmentos arteriais muito longos (>50mm), assim como reduzida patência tardia dos enxertos cirúrgicos.<sup>38,39</sup>



$P_A$ : pressão média em aorta;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 5.** Manejo prático de um paciente com lesões difusas e em série. Caso de um paciente com angina estável *Canadian Cardiovascular Society* III, mostrando doença difusa na descendente anterior com uma lesão grave no segmento médio-distal (A). O *pullback* de fluxo fracionado de reserva foi realizado após colocar o stent na lesão médio-distal, (B) mostrando redução significativa do fluxo na descendente anterior distal (fluxo fracionado de reserva de 0,47), apesar da intervenção coronária percutânea bem-sucedida da lesão angiograficamente grave. Dois aumentos de pressão são vistos proximais à região tratada (setas amarelas). A lesão na parte média da descendente anterior foi tratada com outro implante de stent, (C) e a reavaliação do fluxo fracionado de reserva ainda mostrou redução significativa no fluxo na descendente anterior distal (fluxo fracionado de reserva de 0,71). A visão ampliada do aumento da lesão proximal pode ser apreciada (seta amarela). Somente após colocação do stent na lesão da descendente anterior proximal (D), obteve-se um fluxo não isquêmico na descendente anterior distal (fluxo fracionado de reserva de 0,86). Observe que apenas um leve gradiente de pressão é observado dentro do segmento tratado (seta verde), com a resolução da perda de pressão dentro de outros segmentos vasculares. As regiões tratadas em cada etapa do procedimento são indicadas nos traços de *pullback* de fluxo fracionado de reserva por linhas verticais brancas.



$P_A$ : pressão média em aorta;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 6.** Fluxo fracionado de reserva na doença aterosclerótica difusa. Curva de *pullback* na artéria descendente anterior durante hiperemia máxima, demonstrando subida lenta e contínua da pressão intracoronariana (setas curtas), padrão típico da doença aterosclerótica difusa (padrão de rampa).



### Tronco da coronária esquerda

A estenose significativa no TCE foi classicamente definida pela angiografia como estreitamento luminal >50%. Segmento arterial curto, doença difusa, falta de uma referência normal distinta, angulação, excentricidade, tortuosidade, presença de ramos sobrepostos, afilamento reverso no óstio, fluxo de contraste e distorções causadas pelo cateter posicionado no óstio desafiam a avaliação da lesão do TCE pela angiografia. Como resultado, foram descritas variabilidade significativa entre observadores e fraca correlação entre a estenose angiográfica e o FFR.<sup>40-42</sup>

Até hoje, não há ensaios randomizados em larga escala que comparam a revascularização guiada por FFR pela angiografia das lesões do TCE. A tabela 2 apresenta estudos de coorte prospectivos, que avaliaram o papel da revascularização guiada por FFR das lesões do TCE.<sup>43</sup>

Na prática, é preciso reconhecer as importantes limitações na avaliação por FFR de lesões do TCE, geralmente acompanhadas de doença a jusante nas artérias descendente anterior (DA) e circunflexa (Cx). Nesses casos, as estenoses a jusante atuam em série, juntamente da lesão do TCE. Portanto, a complexa interdependência da dinâmica de fluxo alterada por lesões em série afeta a capacidade de interpretar a contribuição relativa de cada estenose, que, juntas, resultam em redução do FFR no leito vascular distal.

### Lesão isolada do tronco da coronária esquerda

Em teoria, supõe-se que a resistência mínima em um leito vascular seja independente de qualquer estenose a

montante,<sup>44</sup> e o FFR de uma lesão isolada no TCE deve ser idêntico, seja medido na Cx ou na DA. Entretanto, recomenda-se fazer um *pullback* do FFR em ambos os vasos, DA e Cx, devido à possibilidade de doença angiograficamente inaparente a jusante nesses vasos e à diferente massa miocárdica em risco em ambos os territórios.

### Estenose no tronco da coronária esquerda com lesão concomitante em um vaso a jusante

Nesse cenário, o fluxo hiperêmico entre as lesões em série afeta a avaliação do FFR da lesão do TCE. A magnitude da influência do FFR em uma lesão a jusante no TCE depende da gravidade e da proximidade da lesão a jusante. Embora tal interação possa teoricamente afetar o fluxo através do ramo a jusante sem obstruções, estudos *in vitro* mostraram que a medição do FFR no TCE, colocando o fio no vaso a jusante livre de doença, pode ser um método confiável.<sup>45,46</sup> Uma validação humana foi posteriormente proposta por Fearon et al.<sup>47</sup> Após a ICP da DA, Cx ou de ambas, em 25 pacientes, foi criada uma estenose intermediária no TCE, com um balão desinsuflado. O FFR foi medido na DA e na Cx antes e depois da criação da estenose a jusante, ao insuflar um balão de angioplastia dentro do stent recém-colocado. O verdadeiro FFR no TCE era significativamente menor que o FFR aparente (0,81 *versus* 0,83;  $p < 0,001$ ). Essa diferença está relacionada à gravidade da estenose a jusante ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ) e foi interpretada como clinicamente não significativa e na extremidade superior da variabilidade natu-

**Tabela 2.** Resumo dos estudos de avaliação do papel potencial do fluxo fracionado de reserva para guiar a revascularização em pacientes com doença no tronco de coronária esquerda

Autor, ano	n	Seguimento	Crítérios de revascularização	Principais resultados
Bech et al., 2001	54	29±15 meses	FFR<0,75	Sobrevivência sem complicações de 76% no Grupo TMO e 83% no Grupo Revascularização do Miocárdio
Jiménez-Navarro et al., 2004	27	26,2±12,1 meses	FFR<0,75	Ocorreram 3 eventos. Um paciente com FFR(+) morreu durante a revascularização do miocárdio e 2 pacientes com FFR (-) necessitaram de revascularização do miocárdio durante o acompanhamento
Suemaru et al., 2005	15	32,5±9,7 meses	FFR<0,75	Não ocorreram mortes. Nenhum sintoma em pacientes com FFR(-) que foram mantidos em TMO. Melhoria dos sintomas na maioria dos pacientes com FFR(+) submetidos à revascularização
Legutko et al., 2005	38	2 anos	FFR<0,75	2 (11%) eventos fatais em pacientes com FFR<0,75, que foram revascularizados. Um (5%) paciente com FFR>0,75 foi submetido à revascularização eletiva devido à progressão da lesão no TCE
Lindstaedt et al., 2006	51	29±16 meses	FFR<0,75	A sobrevida de 4 anos sem intercorrências foi de 66% e 69% nos Grupos Revascularização do Miocárdio e TMO, respectivamente.
Hamilos et al., 2009	213	5 anos	FFR<0,80	Com 5 anos, não houve diferença significativa na mortalidade (89,8% <i>versus</i> 85,4%; $p = 0,48$ ) e na taxa de pacientes livres de eventos (74,2% <i>versus</i> 82,8%; $p = 0,5$ ), entre o grupo de pacientes com FFR(+) que recebeu revascularização e o grupo de pacientes com FFR(-), mantidos em TMO
Courtis et al., 2009	142	14±12 meses	FFR<0,75-0,80	Não houve diferenças significativas entre os grupos para ECAM, morte ou infarto do miocárdio para aqueles com FFR(+), revascularizados e FFR(-) mantidos em TMO

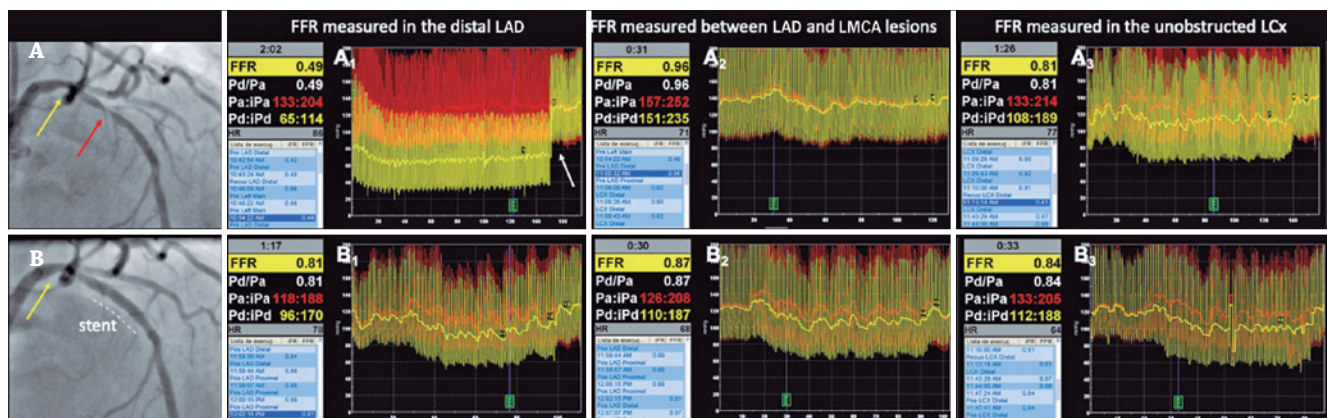
**Fonte:** Kayaert P, Coeman M, Gevaert S, De Pauw M, Haine S. Physiology-based revascularization of left main coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2021;2021:4218769. <https://doi.org/10.1155/2021/4218769><sup>43</sup>

FFR: fluxo fracionado de reserva; TMO: terapia medicamentosa otimizada; TCE: tronco de coronária esquerda; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores.

ral no teste-reteste do FFR. Os autores concluíram que na maioria dos casos, a doença a jusante em outro ramo não tem um impacto clinicamente significativo no FFR do TCE, com o fio de pressão posicionado no vaso livre da doença, a menos que o FFR no ramo doente esteja muito baixo (FFR <0,45); FFR >0,85 no ramo livre da doença significaria que a lesão no TCE pode ser seguramente considerada não significativa, do ponto de vista funcional.<sup>47</sup> Embora essa abordagem seja considerada uma solução atualmente aceitável para avaliação de estenoses no TCE, juntamente da lesão significativa em um vaso a jusante, deve-se ter cuidado na interpretação de tais resultados, pois as evidências são de uma população muito pequena ou de estudos *in vitro*, em que as estenoses foram criadas virtual e focalmente. Assim, o verdadeiro efeito do ateroma difuso com sua complexa interação na dinâmica do fluxo em humanos não pode ser completamente extraído de tais estudos. A figura 7 ilustra o manejo de um paciente com estenose intermediária no TCE, na presença de uma lesão significativa a jusante.

### Tronco de coronária esquerda com lesões concomitantes em todos os vasos a jusante

Na ausência de um ramo livre de doenças, a interação das lesões em série é particularmente desafiadora para identificação do gradiente de pressão exato através do TCE. A prática atualmente aceita dita que a manobra de pullback seja realizada em todos os vasos a jusante em direção ao TCE, mapeando os gradientes de pressão ao longo dos vasos epicárdicos. As estratégias de revascularização devem ser decididas pelo *Heart Team* não somente com base em informações fisiológicas, mas também em características demográficas/clínicas, apresentação clínica e riscos anatômicos e cirúrgicos. Se a ICP é a modalidade de revascularização escolhida, a avaliação fisiológica pode auxiliar nas estratégias intervencionistas. Se lesões distintas estiverem presentes no TCE e nos vasos a jusante, sugere-se a revascularização das lesões que causam o maior delta do FFR, seguida de uma avaliação repetida do FFR das lesões restantes.



FFR: fluxo fracionado de reserva;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária;  $P_A$ : pressão média em aorta.

**Figura 7.** Avaliação do fluxo fracionado de reserva de uma estenose intermediária no tronco de coronária esquerda, na presença de uma lesão significativa a jusante. Caso de paciente do sexo feminino apresentando angina estável *Canadian Cardiovascular Society* III. Uma estenose intermediária (40% a 50%) no tronco de coronária esquerda é seguida de lesão grave (90%) na descendente anterior proximal (A). A circunflexa está desobstruída. A medida do fluxo fracionado de reserva na descendente anterior distal pré-intervenção coronária percutânea revelou redução severa do fluxo (fluxo fracionado de reserva de 0,49). A manobra *pullback* mostrou gradiente alto e focal através da estenose proximal da descendente anterior (seta branca) (A<sub>1</sub>). Uma medida de fluxo fracionado de reserva pontual na descendente anterior proximal, entre a lesão no tronco de coronária esquerda e a lesão na descendente anterior, revelou fluxo fracionado de reserva de 0,96 antes da intervenção coronária percutânea (A<sub>2</sub>). A medida de fluxo fracionado de reserva no segmento médio da artéria circunflexa pré-intervenção coronária percutânea foi 0,81, na presença da lesão grave na descendente anterior (A<sub>3</sub>). Após a intervenção coronária percutânea da lesão na descendente anterior proximal (B), a medida do fluxo fracionado de reserva na descendente anterior distal foi limitrofe (0,81), o que indica recuperação de pressão de 0,32 unidade de fluxo fracionado de reserva com a intervenção coronária percutânea na descendente anterior (B<sub>1</sub>). Curiosamente, a medida de fluxo fracionado de reserva na descendente anterior proximal, entre o tronco de coronária direita e o stent na descendente anterior (B<sub>2</sub>), agora mostrou redução de 0,09 unidade de fluxo fracionado de reserva entre as medidas tomadas antes e depois da intervenção coronária percutânea na lesão da descendente anterior. Isso destaca o efeito negativo da grave lesão da descendente anterior na avaliação da lesão do tronco de coronária direita, subestimando a importância fisiológica deste. A medida de fluxo fracionado de reserva no segmento médio da artéria circunflexa revelou uma mudança na direção oposta, com ganho de 0,03 unidade de fluxo fracionado de reserva de intervenção coronária percutânea pré-descendente anterior (A<sub>3</sub>) para intervenção coronária percutânea da descendente anterior posteriormente (B<sub>3</sub>), o que sugere algum roubo de fluxo da circunflexa após a lesão da descendente anterior ter sido tratada e o fluxo aumentado naquele vaso.

### Lesões ostiais e em bifurcações

Lesões ostiais em vasos principais ou na origem de ramos laterais apresentam características anatômicas e fisiológicas distintas, relacionadas à massa de miocárdio suprido, à angulação, ao padrão de estreitamento luminal, à sobreposição de ramos ou a artefatos de imagem, o que prejudica a avaliação da gravidade pela angiografia.<sup>48</sup> Mesmo as modalidades de imagem intravascular, como ultrassom intracoronário e tomografia de coerência óptica, que oferecem importante informação anatômica complementar, têm limitada acurácia para avaliar o significado funcional dessas obstruções.<sup>49</sup> Neste cenário, o FFR pode representar uma ferramenta valiosa e modificar a estratégia de ICP.

Grande parte do benefício clínico da revascularização guiada por fisiologia está relacionada à redução de possíveis complicações precoces ou tardias decorrentes de intervenções desnecessárias.<sup>50</sup> Isso se torna mais evidente no tratamento percutâneo das bifurcações, que é tecnicamente mais complexo e apresenta maior incidência de infarto periprocedimento e eventos coronarianos adversos.<sup>51</sup>

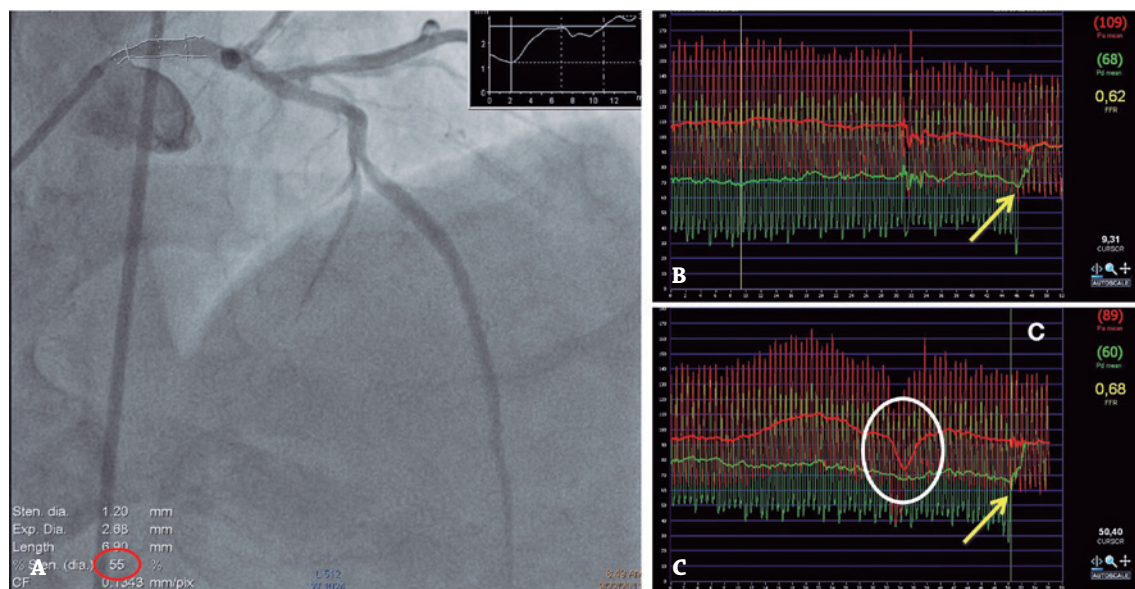
Alguns aspectos técnicos devem ser ressaltados na avaliação de lesões ostiais, como retirar o cateter-guia do óstio da coronária durante a equalização e medida das pressões, manipulando-o pacientemente em conjunto com o PW, a fim de garantir traçados confiáveis e informações verdadeiras. Deve-se, ainda, evitar o bólus intracoronariano de adenosina nesses casos, uma vez que o cateter se encon-

trar afastado da origem do vaso, dando preferência para a infusão endovenosa em bomba.

O FFR pode ser útil nas diversas etapas da intervenção, como em seu planejamento, determinando o significado funcional de lesões duvidosas nas origens de ramos laterais. Durante o procedimento, o FFR pode auxiliar na decisão de se modificar a estratégia de um para dois stents, ou mesmo de se abordar ramos enjaulados, destacando-se os estudos de Koo et al., que observaram ausência de repercussão fisiológica significativa na maioria desses casos.<sup>52</sup> Também foi demonstrada a redução da necessidade de stents em bifurcações verdadeiras (Medina 1,1,1 e 0,1,1) ao se avaliar sistematicamente o FFR em ramos laterais.<sup>53</sup>

Ao final do procedimento, pode-se aferir a presença de isquemia residual em ramos laterais após a técnica de *kissing-balloon* ou implante de stent, estimando-se o prognóstico clínico.

Finalmente, deve-se ter em mente que a carga isquêmica total é mais importante em termos prognósticos do que a simples presença ou não de isquemia,<sup>54</sup> e que um ramo lateral com FFR <0,80 não necessariamente ocasionará repercussão clínica significativa. Isso deve fazer parte da tomada de decisão acerca do tratamento de bifurcações e lesões ostiais, juntamente dos potenciais riscos e benefícios de se adicionar complexidade ao procedimento percutâneo. A figura 8 mostra um caso de lesão ostial do TCE e as particularidades da medida do FFR.



$P_A$ : pressão média em aorta;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 8.** Fluxo fracionado de reserva nas lesões ostiais. (A) Caso de paciente do sexo masculino, com angina estável *Canadian Cardiovascular Society* III e lesão moderada do óstio da coronária esquerda. (B) Quando se mediu o fluxo fracionado de reserva na artéria descendente anterior, na curva de *pullback*, notou-se um gradiente focal no local da lesão ostial. Reparar que o cateter-guia se encontra, durante a medida, ligeiramente retirado do óstio, para não provocar amortecimento da curva. (C) A mesma medida, dessa vez na artéria circunflexa, mostra praticamente o mesmo gradiente, ao se cruzar com o fio-guia pela lesão ostial (setas amarelas). No entanto, pode-se notar, na curva de *pullback*, um momento em que a pressão de aorta quase se iguala à pressão na coronária (círculo branco). Isso indica que, provavelmente, naquele instante, o cateter-guia encunhou no óstio coronariano e teve que ser ligeiramente recuado.

### Infarto agudo do miocárdio

Cerca de 50% dos pacientes com IAM com supradesnívelamento de segmento ST (IAMCST) se apresentam com coronariopatia multiarterial,<sup>55</sup> e a abordagem das lesões não culpadas representa importante e atual tema de investigação. Deveríamos abordar as lesões não culpadas nos baseando exclusivamente no aspecto angiográfico? Ou seria mais racional uma conduta baseada na presença de isquemia, fundamentada em métodos invasivos de avaliação fisiológica? A seguir, são expostos aspectos relacionados ao emprego do FFR nesse cenário.

A presença de microcirculação viável é condição obrigatória para a obtenção de hiperemia máxima, fundamental para avaliação por FFR. No entanto, em uma região miocárdica que sofreu infarto, ocorre, em maior ou menor grau, disfunção da microcirculação. Assim, mesmo lesões culpadas que limitam fluxo durante um IAM podem se apresentar com resultados falso-negativos para FFR, devido ao atordoamento do miocárdio.<sup>56</sup> A substituição de tecido miocárdico viável por tecido cicatricial promove atenuação dos gradientes, por diminuição de reserva de fluxo. Por conseguinte, avaliações do FFR não são fidedignas em artéria culpada por IAM, com potenciais resultados falso-negativos. Já a avaliação das lesões não culpadas se apresenta como potencial indicação dos índices hiperêmicos.

Se avaliadas imediatamente após a realização da angioplastia primária, como no estudo de Ntalianis et al., menos de 2% das lesões não culpadas podem ter mudança significativa de valores, se realizada nova avaliação 35 dias após o IAM.<sup>57</sup> Conclui-se que os valores observados em lesões não culpadas durante o evento índice permanecem imutáveis após a fase aguda. A desvantagem em se realizar FFR no mesmo momento de uma angioplastia primária se refere ao emprego de maior volume de contraste e ao prolongamento do tempo do procedimento, além de situações não raras neste cenário, como a apresentação clínica de bradicardia e hipotensão, que dificultam a realização de adenosina para obtenção de hiperemia máxima.

Uma estratégia mais racional, de realização do FFR de maneira estagiada, cerca de 2 a 3 dias após a angioplastia da artéria culpada, foi testada em dois estudos no cenário do IAM.<sup>58,59</sup> Em um deles, a realização do FFR em lesões intermediárias não culpadas resultou em menor taxa de revascularização, quando comparada à conduta baseada unicamente na angiografia, ficando evidente que a revascularização de lesões não culpadas no IAM baseada no FFR reduz implante desnecessário de stents em lesões não isquêmicas.<sup>58</sup> O estudo DANAMI 3 PRIMULTI (*Third Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with STEMI: Primary PCI in Multivessel Disease*)<sup>59</sup> demonstrou diminuição da necessidade de nova revascularização, quando o FFR era utilizado antes da alta hospitalar, de forma estagiada, após média de 3,5 dias da angioplastia primária, porém sem diminuição da mortalidade ou infarto não fatal.

O estudo COMPARE-ACUTE (*Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in*

*Acute STEMI Patients with Multivessel Disease*)<sup>60</sup> demonstrou benefício no uso do FFR, mesmo na fase aguda, realizada durante a angioplastia primária, com diminuição dos desfechos compostos do estudo, que incluíam morte, IAM não fatal, evento cerebrovascular, e revascularização. Novamente, embora significativo, esse benefício estava mais direcionado à diminuição da necessidade de revascularização.

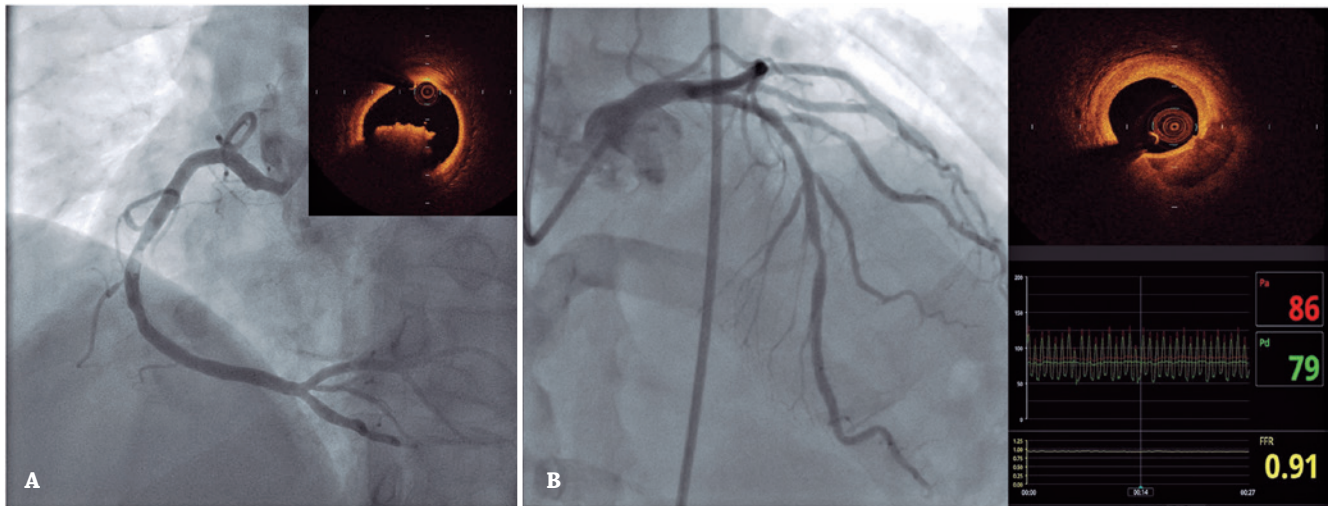
Outro estudo mais recente, o COMPLETE (*Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction*),<sup>61</sup> utilizou a angiografia (lesões obstrutivas >50%) como método primordial para a revascularização estagiada de lesões não culpadas e também apresentou melhor desfecho da revascularização quando comparada à estratégia conservadora. Define-se, dessa maneira, que a revascularização completa de todas as lesões significativas, de maneira estagiada, em um paciente com IAM, deve ser a estratégia de escolha. No entanto, se basear no FFR ou na gravidade angiográfica para escolher tratar as lesões não culpadas neste cenário permanece como questão em aberto. O estudo FLOWER-MI (*FLOW Evaluation to Guide Revascularization in Multivessel ST-elevation Myocardial Infarction*), publicado recentemente,<sup>62</sup> comparou pacientes com IAMCST e doença multiarterial para receber revascularização completa guiada por FFR ou pela angiografia, e seu objetivo primário foi morte por qualquer causa, IAM não fatal ou hospitalização não planejada devido à revascularização urgente. Esse estudo, que envolveu mais de mil pacientes, mostrou que uma estratégia de revascularização guiada pelo FFR não foi superior àquela guiada pela angiografia após 1 ano de seguimento. No entanto, os autores deixam bem claro, em suas conclusões, que, devido ao amplo intervalo de confiança para as estimativas do efeito, esses achados não permitem interpretação conclusiva. Talvez o estudo COMPLETE-2 venha a preencher essa lacuna da prática clínica.<sup>63</sup>

Em metanálise recentemente publicada,<sup>64</sup> envolvendo os estudos COMPARE ACUTE, DANAMI PRIMULTI e FAME 2, comparando a diferença no índice de ocorrência de morte ou infarto ao longo de 3 anos, entre os Grupos Angioplastia Guiada pelo FFR e Tratamento Medicamentoso das Lesões, houve redução de 28% na incidência dos eventos IAM ou morte, principalmente devido à diminuição de incidência de IAM. Os autores demonstraram um número necessário para tratar (NNT) de 18 em 5 anos para evitar o evento cumulativo (morte ou IAM) e de 20 para evitar um IAM. Diante desses resultados, as recentemente publicadas *Guidelines on Myocardial Revascularization* da *European Society of Cardiology*<sup>65</sup> passaram a colocar a utilização do FFR para avaliação de lesões não culpadas durante o IAM como classe IIA, Nível de Evidência A.

A figura 9 demonstra um caso da utilização do FFR em lesões não culpadas durante um IAMCST.

### LIMITAÇÕES

O FFR não deve ser usado (no vaso culpado) nos primeiros 7 dias após o IAM<sup>19,66</sup> em virtude da dificuldade, nesses



$P_A$ : pressão média em aorta;  $P_d$ : pressão média distal na artéria coronária; FFR: fluxo fracionado de reserva.

**Figura 9.** Avaliação do fluxo fracionado de reserva em lesões não culpadas no infarto agudo do miocárdio. Paciente do sexo masculino de 52 anos com apresentação de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST de parede inferior. (A) Aspecto angiográfico e à tomografia de coerência óptica evidenciando lesão culpada trombótica em terço médio de coronária direita. (B) Lesão de grau intermediário a importante em terço médio da artéria descendente anterior, evidenciando placa estável não isquêmica ao fluxo fracionado de reserva. Descendente anterior mantida em tratamento clínico.

casos, de se obter hiperemia máxima, apesar de já existirem estudos mostrando sua utilidade na avaliação de lesões não culpadas durante o evento agudo.<sup>59,60</sup>

Deve ser usado com cautela em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) importante,<sup>19</sup> ponte miocárdica<sup>67</sup> e em vasos muito tortuosos e calcificados – estes últimos principalmente quando ocorre o chamado efeito acordeão, que pode produzir artefatos importantes no traçado pressórico.

Na HVE, subestudo recentemente publicado do DANA-MI 3 PRIMULTI em pacientes com HVE, nos quais o FFR foi medido,<sup>68</sup> não mostrou diferenças em sua medida entre os pacientes com e sem HVE na população avaliada (HVE leve ou moderada), o que levou os autores a concluir que a HVE não modificava o diâmetro de estenose e o FFR dessas lesões, e tampouco se correlacionou com a ocorrência de eventos clínicos.

Atualmente, na avaliação funcional invasiva das pontes miocárdicas, diversos estudos têm testado a utilização de dobutamina endovenosa para a medida do FFR e do d-FFR (FFR durante a diástole). Um desses estudos,<sup>69</sup> publicado em 2021, avaliou 60 pacientes sintomáticos com ponte miocárdica na artéria descendente anterior e compressão sistólica >50%. Esse estudo mostrou que o FFR convencional durante a infusão de adenosina ou dobutamina por via endovenosa nesses pacientes foi similar, mas que o d-FFR durante a infusão de dobutamina foi inferior àquele obtido com adenosina e se correlacionou bem com isquemia induzida pelo teste de esforço nesse grupo de pacientes. Os autores concluem que a utilização de dobutamina em altas doses com a medida do d-FFR apresenta maior correlação

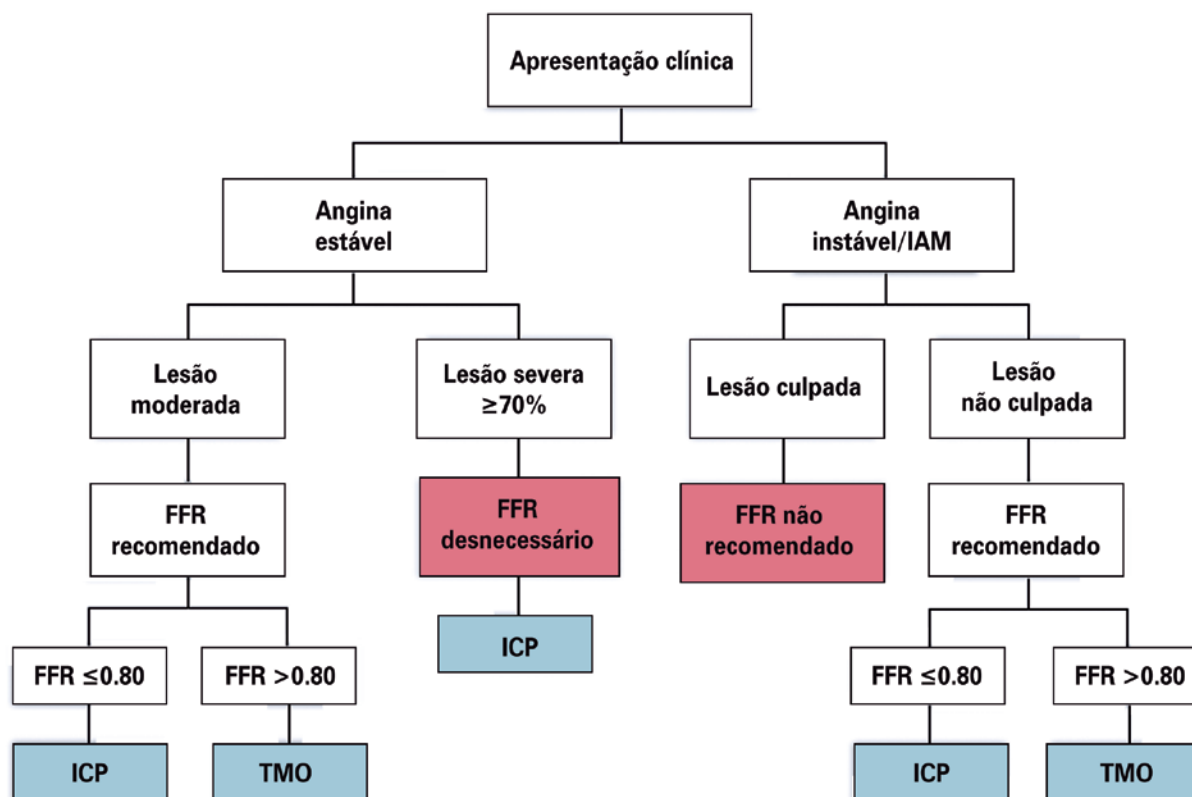
com isquemia nesses pacientes e deve ser utilizada, algo que aguarda ainda outros estudos para comprovação.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A introdução do FFR na prática clínica mudou paradigmas no diagnóstico e no tratamento da DAC. Trata-se de um meio prático, simples e robusto para avaliar a repercussão funcional dessa doença. Sua execução é simples, rápida e segura. A evolução clínica dos pacientes nos quais a revascularização foi baseada no FFR é muito encorajadora, especialmente após a publicação do seguimento de 15 anos do estudo DEFER<sup>22</sup> e de 5 anos dos estudos FAME.<sup>24</sup> Dessa forma, o FFR pode ser considerado como a “carta na manga” do cardiologista intervencionista, seu “instrumento de bolso” para medir a perfusão miocárdica.

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>70</sup> colocam como indicação classe I, Nível de Evidência A, a realização do FFR para identificar estenoses coronárias hemodinamicamente significativas em pacientes sem evidência de isquemia importante por métodos não invasivos, ou em casos em que esses métodos sejam inconclusivos, indisponíveis ou discordantes. Após a publicação dos estudos FAME, o *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>71,72</sup> e a *European Society of Cardiology*<sup>65</sup> mantiveram as indicações descritas para o FFR, também como classe I, Nível de Evidência A.

Na figura 10, propõe-se um algoritmo prático para medida do FFR na doença arterial coronariana, dependendo de sua apresentação clínica.



FFR: fluxo fracionado de reserva; ICP: intervenção coronariana percutânea; TMO: tratamento medicamentoso otimizado; IAM: infarto agudo do miocárdio.

**Figura 10.** Algoritmo para medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio na doença arterial coronariana.

Cabe ressaltar que, mais importante do que comparações entre FFR e outros índices para saber qual é o melhor método, é a consciência da necessidade do emprego da fisiologia na análise da real necessidade de revascularização e que, somente dessa forma, é possível alcançar patamares mais elevados no tratamento percutâneo coronariano, principalmente quando se está diante de desafios na decisão da melhor conduta terapêutica, como na doença coronariana multivascular.

#### FORNECIMENTO DE FINANCIAMENTO

ABBOTT, Saúde Global e Pesquisas, São Paulo, Brasil.

#### DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

#### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: FMS e DC; coleta dos dados: FMS, DGSFB, LBS, BC, JPM, AC, CNZ e DC; interpretação dos dados: FMS; composição do texto: FMS, DGSFB, LBS, BC, JPM, AC, CNZ e DC; aprovação da versão final a ser publicada: FMS.

#### REFERÊNCIAS

- Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(2):171-85. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2003.12.004>
- Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):227-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.048>
- Sant'Anna FM, Sant'Anna FB, Couceiro SL, Pérez MA. Cardiac catheterization with normal coronary arteries: prevalence rate and analysis of predictor variables. *J Transcat Intervent.* 2020;28:eA20190034. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202028A20190034>
- Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2008;300(15):1765-73. <https://doi.org/10.1001/jama.300.15.1765>
- Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Muller DW, Schork NJ, Schork MA, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation.* 1993;87(5):1489-97. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.5.1489>
- Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol.* 2002;90(3):210-5. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02456-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02456-6)
- Sant'Anna FM, da Silva ER, Batista LA, Brito MB, Ventura

- FM, Ferraz HA, et al. What is the angiography error when defining myocardial ischemia during percutaneous coronary interventions? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):162-7, 179-84. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008001500007>
8. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart.* 2008;94(7):949-59. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.122838>
  9. Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):504-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.09.097>
  10. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87(4):1354-67. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.4.1354>
  11. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92(11):3183-93. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3183>
  12. Pijls NH, 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(26):1703-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199606273342604>
  13. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103(24):2928-34. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.24.2928>
  14. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>
  15. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(18):1768. Mobius-Winckler, Sven [corrected to Möbius-Winkler, Sven].
  16. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1641-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973>
  17. Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, et al.; IRIS-FFR Investigators†. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data From a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation.* 2017;135(23):2241-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024433>
  18. Sud M, Han L, Koh M, Austin PC, Farkouh ME, Ly HQ, et al. Association between adherence to fractional flow reserve treatment thresholds and major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *JAMA.* 2020;324(23):2406-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22708>
  19. Pijls NH, DeBruyne B. *Coronary pressure.* 2. ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publ; 2000.
  20. Jerabek S, Kovarnik T. Technical aspects and limitations of fractional flow reserve measurement. *Acta Cardiol.* 2019;74(1):9-16. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1444951>
  21. Sparv D, Götberg M, Harnek J, Persson T, Madsen Hardig B, Erlinge D. Assessment of increasing intravenous adenosine dose in fractional flow reserve. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0463-4>
  22. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3182-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv452>
  23. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):177-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>
  24. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4)
  25. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PA, et al.; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803538>
  26. Kogame N, Ono M, Kawashima H, Tomaniak M, Hara H, Leipsic J, et al. The Impact of Coronary Physiology on Contemporary Clinical Decision Making. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(14):1617-38. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.040>
  27. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
  28. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
  29. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):48-55. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90092-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90092-7)
  30. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation.* 2000;101(15):1840-7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.15.1840>
  31. Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJ, et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19):2371-7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.19.2371>
  32. Kim HL, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Kim JH, Yang HM, et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(10):1013-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.017>
  33. Park SJ, Ahn JM, Pijls NH, De Bruyne B, Shim EB, Kim YT, Kang SJ, et al. Validation of functional state of coronary tandem lesions using computational flow dynamics. *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1578-84. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.023>

34. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316(22):1371-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705283162204>
35. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7):1479-85. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00088-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00088-1)
36. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation.* 2001;104(20):2401-6. <https://doi.org/10.1161/hc4501.099316>
37. Collet C, Sonck J, Vandelloo B, Mizukami T, Roosens B, Lochy S, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1772-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.072>
38. Baranauskas A, Peace A, Kibarskis A, Shannon J, Abraitis V, Bajoras V, et al. FFR result post PCI is suboptimal in long diffuse coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2016;12(12):1473-80. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-15-00514>
39. Shiono Y, Kubo T, Honda K, Katayama Y, Aoki H, Satogami K, et al. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol.* 2016;222:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.052>
40. Puri R, Kapadia SR, Nicholls SJ, Harvey JE, Kataoka Y, Tuzcu EM. Optimizing outcomes during left main percutaneous coronary intervention with intravascular ultrasound and fractional flow reserve: the current state of evidence. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(7):697-707. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.02.018>
41. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, Lawo T, Yazar A, Holland-Letz T, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol.* 2007;120(2):254-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.220>
42. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014;35(40):2831-8.
43. Kayaert P, Coeman M, Gevaert S, De Pauw M, Haine S. Physiology-based revascularization of left main coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2021;2021:4218769. <https://doi.org/10.1155/2021/4218769>
44. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JI, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation.* 2006;113(3):446-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587196>
45. Yamamoto E, Saito N, Matsuo H, Kawase Y, Watanabe S, Bao B, et al. Prediction of the true fractional flow reserve of left main coronary artery stenosis with concomitant downstream stenoses: in vitro and in vivo experiments. *EuroIntervention.* 2016;11(11):e1249-56. <https://doi.org/10.4244/EIJV11I11A246>
46. Yong AS, Daniels D, De Bruyne B, Kim HS, Ikeno F, Lyons J, et al. Fractional flow reserve assessment of left main stenosis in the presence of downstream coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):161-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000104>
47. Fearon WF, Yong AS, Lenders G, Toth GG, Dao C, Daniels DV, et al. The impact of downstream coronary stenosis on fractional flow reserve assessment of intermediate left main coronary artery disease: human validation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):398-403. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.09.027>
48. Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, Stewart RE, Lim MJ, Kern MJ. Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1404-7, A9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.041>
49. Koh JS, Koo BK, Kim JH, Yang HM, Park KW, Kang HJ, et al. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessel versus side branch ostial lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):409-15. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.013>
50. Lee JM, Koo BK, Kumsars I, Curzen N, Thondapu V, Barlis P, et al. Coronary fractional flow reserve in bifurcation stenoses: what have we learned? *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl V:V59-63. <https://doi.org/10.4244/EIJV11SVA13>
51. Lee DW, Cavender MA. Periprocedural Myocardial Infarction in Contemporary Practice. *Interv Cardiol Clin.* 2019;8(2):209-23. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2018.12.001>
52. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Kim HS, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):633-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.054>
53. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, Xu T, Tian NL, Liu ZZ, et al. Randomized Comparison of FFR-Guided and Angiography-Guided Provisional Stenting of True Coronary Bifurcation Lesions: The DKCRUSH-VI Trial (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):536-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.12.221>
54. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al.; COURAGE Investigators. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963>
55. Muller DW, Topol EJ, Ellis SG, Sigmon KN, Lee K, Califf RM. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 1):1042-9. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90661-z](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90661-z)
56. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(12):1045-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.077>
57. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(12):1274-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.08.025>
58. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al.; FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J.* 2015;36(2):100-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu338>
59. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgård L, Holmvang L, J, et al.; DANAMI-3-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9994):665-71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60648-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60648-1)
60. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al.; Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in



- Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1234-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067>
61. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1411-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907775>
62. Puymirat E, Cayla G, Simon T, Steg PG, Montalescot G, Durand-Zaleski I, et al.; FLOWER-MI Study Investigators. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2021;385(4):297-308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104650>
63. Bossard M, Mehta SR. Complete or Incomplete Revascularization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The PRAMI Trial to COMPLETE. *Interv Cardiol Clin.* 2020;9(4):433-40. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2020.06.001>
64. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2019;40(2):180-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy812>
65. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(37):3096
66. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104(2):157-62. <https://doi.org/10.1161/01.cir.104.2.157>
67. Singh IM, Subbarao RA, Sadanandan S. Limitation of fractional flow reserve in evaluating coronary artery myocardial bridge. *J Invasive Cardiol.* 2008;20(5):E161-6. PMID: 18460720.
68. Sabbah M, Nepper-Christensen L, Lønborg J, Helqvist S, Køber L, Høfsten DE, et al. Fractional flow reserve-guided PCI in patients with and without left ventricular hypertrophy: a DANAMI-3-PRIMULTI substudy. *EuroIntervention.* 2020;16(7):584-90. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00577>
69. Aleksandric SB, Djordjevic-Dikic AD, Dobric MR, Giga VL, Soldatovic IA, Vukcevic V, et al. Functional Assessment of Myocardial Bridging With Conventional and Diastolic Fractional Flow Reserve: Vasodilator Versus Inotropic Provocation. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(13):e020597. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020597>
70. Feres F, Costa R, Siqueira D, Costa JR Jr, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Card.* 2017;109(1). doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20170111>
71. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2212-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.001>. Epub 2017 Mar 10. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2018;: PMID: 28291663.
72. Correction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2279-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.453>. Erratum for: *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2212-41.