

Artigo de Revisão de Literatura

## Avaliação funcional invasiva no diagnóstico e tratamento da doença coronária

Invasive functional assessment in the diagnosis and treatment of coronary disease

Aliane da Silva <sup>1</sup>, Ernesto Pereira <sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, 1350-125, Lisboa, [aliansilva5182@esscvp.eu](mailto:aliansilva5182@esscvp.eu)

<sup>2</sup> Unidade de Cardiologia de Intervenção, Hospital Garcia de Orta, 2805-267 Almada, [epereira@esscvp.eu](mailto:epereira@esscvp.eu)

A cardiopatia isquémica é uma doença geralmente causada pela obstrução das artérias coronárias, cuja causa pode ter diferentes origens, e refere-se às síndromes que apresentam um desequilíbrio entre o aporte sanguíneo ao coração e as necessidades de nutrientes e oxigénio do mesmo. A apresentação clínica desta doença pode ir desde a angina estável até à morte súbita e o seu diagnóstico baseia-se na história clínica, na presença de fatores de risco cardiovasculares e em diferentes exames complementares.

A coronariografia é um exame invasivo considerado padrão para o diagnóstico da cardiopatia isquémica e permite avaliar a extensão e gravidade da doença coronária. No entanto, este exame possui algumas limitações e por este motivo surgiram diferentes indicadores de avaliação funcional para responder às questões que não eram totalmente esclarecidas pelo mesmo. Deste modo, serão apresentados neste trabalho alguns dos diferentes indicadores, nomeadamente, *fractional flow reserve*, *instant wave-free ratio*, *quantitative flow ratio*, *relative flow reserve* e *ratio of hyperemia distal/aortic pressure by contrast*, utilizados para a avaliação funcional da cardiopatia isquémica. O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura sobre diferentes indicadores de avaliação funcional utilizados no estudo da cardiopatia isquémica e a comparação dos mesmos entre si, apresentando as suas vantagens e desvantagens.

*Ischemic heart disease is a disease usually caused by obstruction of the coronary arteries, the cause of which may have different origins, and refers to syndromes that present an imbalance between the blood supply to the heart and the needs of nutrients and oxygen of the same. The clinical presentation of this disease can range from stable angina to sudden death and its diagnosis is based on clinical history, the presence of cardiovascular risk factors and different complementary tests.*

*Coronary angiography is an invasive test considered the standard for the diagnosis of ischemic heart disease and allows the assessment of the extent and severity of coronary disease. However, this exam has some limitations and for this reason different indicators of functional assessment have emerged to answer questions that were not fully clarified by it. Thus, some of the different indicators will be presented in this work, namely, fractional flow reserve, instant wave-free ratio, quantitative flow ratio, relative flow reserve and ratio of distal hyperemia/aortic pressure by contrast, used for the functional assessment of ischemic heart disease. The present work is a review of the literature on different indicators of functional assessment used in the study of ischemic heart disease and their comparison with each other, presenting their advantages and disadvantages.*

**PALAVRAS-CHAVE:** Avaliação funcional invasiva; cardiopatia isquémica; FFR; iFR; QRF; RFR; Pd/Pa.

**KEY WORDS:** Invasive functional assessment; coronary angiography; FFR; iFR; QRF; RFR; Pd/Pa.

Submetido em 26.01.2022; Aceite em 24.07.2022; Publicado em 29.07.2022.

\* **Correspondência:** Aliane Silva.

**Morada:** Av. de Ceuta, Ed Urbiceuta,1350-125, Lisboa. **Email:** [aliansilva5182@esscvp.eu](mailto:aliansilva5182@esscvp.eu)

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, em especial a doença cardíaca isquémica, representam um grave problema de saúde pública e são a principal causa de mortalidade e morbidade a nível mundial<sup>1</sup>. A cardiopatia isquémica caracteriza-se pelo fornecimento inadequado de sangue e oxigénio ao miocárdio e apresenta diversos fatores de risco, como a hipertensão arterial, o tabagismo, dislipidemia, diabetes, fatores genéticos e a obesidade<sup>1</sup>.

A doença aterosclerótica coronária é a causa mais frequente de isquémia do miocárdio. O processo de formação das placas ateroscleróticas é complexo, evolui com o passar dos anos e resulta na formação de ateroma que se deposita na camada íntima das artérias coronárias. Estas placas reduzem o diâmetro dos vasos provocando isquémia miocárdica. O tratamento desta patologia envolve medidas que resultam num estilo de vida saudável e na redução dos fatores de risco, terapêutica medicamentosa (com antiagregantes plaquetários, antilipémiacos e antianginosos) e a terapêutica invasiva de

revascularização percutânea do miocárdio por angioplastia ou cirúrgica com a realização de *bypass* coronário<sup>2</sup>.

Os exames de diagnóstico são importantes na avaliação do grau de comprometimento da função ventricular e para o diagnóstico diferencial de outras condições, como a miocardiopatia hipertrófica ou pericardite. A coronariografia é o método de diagnóstico mais utilizado para a deteção e caracterização da cardiopatia isquémica. Quando realizada como método de diagnóstico tem como objetivo avaliar a gravidade e extensão da doença de modo a escolher a terapêutica mais adequada. O procedimento é realizado como parte do cateterismo cardíaco para avaliação invasiva diagnóstica e apresenta uma taxa de complicações muito reduzida<sup>2</sup>.

Durante a intervenção pode ser avaliado o significado funcional de uma lesão coronária pelo uso de índices de avaliação funcional que permitem determinar a necessidade de intervenção mecânica e analisam a qualidade do seu resultado. Estes métodos de avaliação podem ser índices de pressão não hiperémica (*Instant wave-Free Ratio* [iFR], *Quantitative Flow Ratio* [QRF], *Relative Flow Reserve*

[RFR] e pressão da artéria coronária distal/pressão aórtica [Pd/Pa] por contraste) que surgiram como alternativa ao *Fractional Flow Reserve* (FFR), um índice calculado durante o estado de hiperémia, e que têm mostrado não ser inferiores à avaliação realizada por FFR nas lesões intermédias<sup>1</sup>. Os referidos complementos da coronariografia convencional são importantes para o sucesso da intervenção coronária percutânea, pois permitem identificar a isquémia a nível da lesão e contribuem para a tomada de decisão sobre a revascularização miocárdica<sup>1,2</sup>.

## METODOLOGIA

Para a realização da presente revisão de literatura foram incluídos e analisados artigos selecionados na base de dados PubMed que se referissem aos indicadores de avaliação funcional (FFR, IFR, QRF, RFR e Pd/Pa por contraste) e à coronariografia, com utilização das seguintes palavras-chave: avaliação funcional invasiva, coronariografia, índices, FFR, IFR.

## A DETEÇÃO DA CARDIOPATIA ISQUÉMICA

### O método padrão/ coronariografia

A coronariografia consiste na visualização radiográfica das artérias coronárias por meio de contraste radiopaco obtida de forma invasiva (Figura 1). Este exame é uma ferramenta diagnóstica essencial para o estudo da anatomia coronária, para a análise de obstruções do lúmen arterial coronário e para a escolha terapêutica entre a revascularização percutânea ou a cirurgia cardíaca<sup>3</sup>.

Figura 1 - Imagens da angiografia coronária.



A história da angiografia coronária seletiva começa em 1958 com Mason Sones após o desenvolvimento de um cateter específico e a introdução de contraste no seio de valsalva que, posteriormente, evoluiu para o estudo das artérias coronárias. A sua realização foi drasticamente melhorada pela arteriografia coronária seletiva percutânea proposta em 1962 por Ricketts e Abrams, que introduziram cateteres preformados de polietileno e pelo desenvolvimento de cateteres especificamente preformados por Judkins em 1967, como os judkins esquerdo e direito que eram introduzidos por punção femoral e eram direcionados para ambas as coronárias<sup>2</sup>. Desde então, houve o desenvolvimento de novos cateteres para os diferentes objetivos terapêuticos ou diagnósticos, o aperfeiçoamento da resolução angiográfica e a redução das complicações associadas à técnica. Este método revolucionou o tratamento da cardiopatia isquémica e é atualmente um dos principais exames da cardiologia moderna<sup>2</sup>.

Para a concretização deste procedimento é realizada a punção da artéria femoral, braquial ou radial, sendo introduzido um cateter que é conduzido até aos óstios das artérias coronárias por meio de radioscopia, onde é feita a injeção de contraste nas artérias que são filmadas em diversas projeções para a determinação do local da lesão, comprimento, diâmetro e contorno das coronárias, permitindo avaliar o surgimento e a progressão da aterosclerose e grau de obstrução provocada por ela<sup>3,4</sup>.

A angiografia coronária seletiva é uma das técnicas chave da atualidade e possui diversas vantagens, nomeadamente: permite o diagnóstico da doença arterial coronária aterosclerótica e também não aterosclerótica; pode ser utilizada como método diagnóstico e para a realização da terapêutica ao mesmo tempo; os achados da angiografia foram repetidamente comprovados como indicadores de prognóstico; apesar de ser um exame invasivo, o período necessário de repouso é curto (6h)<sup>2</sup>.

Relativamente às desvantagens, podem ser citadas: a utilização de contraste iodado durante o exame; está associada a complicações como reações alérgicas e insuficiência renal e inclui os riscos da radiação

ionizante. Como principal limitação não permite visualizar a parede do vaso, o que dificulta a interpretação de lesões assimétricas ou na doença difusa. Para reduzir os lapsos na interpretação das lesões, podem ser usados durante a realização do exame índices de avaliação funcional que permitem avaliar a relevância das lesões presentes nas artérias e fundamentar uma tomada de decisão adequada à situação<sup>2,4,5,6</sup>.

## INDICADORES UTILIZADOS PARA A DETEÇÃO DA PATOLOGIA

### FFR - *Fractional Flow Reserve*

É um índice determinado invasivamente durante a angiografia coronária habitual com um fio de pressão em condições de hiperémia máxima que avalia o impacto funcional da estenose coronária<sup>6</sup>. Este método define-se como o aporte sanguíneo máximo ao miocárdio quando existe uma estenose na artéria coronária responsável pelo seu fornecimento, dividido pelo fluxo máximo normal teórico na mesma distribuição. O seu cálculo é feito pela razão entre a pressão média distal à estenose da artéria coronária e a pressão proximal obtida durante máxima vasodilatação microvascular induzida e esta razão representa a eventual redução no fluxo coronário distal à estenose coronária<sup>5,7</sup>.

O FFR com valor de 1 é considerado normal. Se o valor for inferior a 0,75-0,80 é geralmente associado à isquemia miocárdica, significando que apenas 75% a 80% do fluxo que deveria chegar ao miocárdio, está de facto a perfundi-lo. Para a vasodilatação máxima são utilizados fármacos hiperémicos, como a adenosina ou a papaverina, que reduzem e mantêm a resistência da microcirculação constante<sup>6</sup>. Deste modo, a pressão é proporcional ao fluxo coronário e permite a medição do gradiente de pressão ao longo de uma lesão sem que este seja confundido por mudanças de pressão no leito distal<sup>7,8</sup>.

Durante a intervenção percutânea coronária é comum realizar a avaliação funcional das lesões coronárias por medição do FFR e este método está formalmente presente nas recomendações europeias sobre a

revascularização do miocárdio<sup>8</sup>. Ainda podem ser identificadas indicações para a medição deste índice, como: (i) Avaliar a importância fisiológica e hemodinâmica de uma estenose coronária angiograficamente intermediária; (ii) Estimar a importância funcional da estenose quando existe fluxo colateral distal; (iii) Determinar o local de uma lesão coronária quando a imagem angiográfica suscita dúvidas.

Diversos estudos evidenciaram que o uso desta técnica, para proceder ou não à angioplastia, permite reconhecer os casos em que é seguro não proceder à intervenção. Porém, a aplicação deste método não está recomendada em oclusões totais do vaso<sup>8</sup>.

O FFR entrou para a prática clínica após a sua validação por Pijls e colegas, e continuou a ser testado nas duas décadas seguintes<sup>1</sup>. Atualmente a utilização deste índice para a avaliação funcional das lesões coronárias obstrutivas é realizada através da aferição da pressão, utilizada para estimar a gravidade da estenose e está recomendada pelas principais diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e pela Sociedade Europeia de Cardiologia, na ausência ou na presença de incertezas apresentadas pelos métodos não invasivos de avaliação de isquémica. A medição do FFR é de fácil utilização e a sua utilidade está fundamentada por diversos estudos clínicos principalmente orientados para a doença arterial coronária estável<sup>1</sup>.

O *Deferral of Percutaneous Coronary Intervention* (DEFER) é um dos estudos que avaliou pacientes com estenose coronária angiograficamente intermédia e com doença uni arterial coronária, onde os pacientes que apresentassem um FFR superior a 0,75 eram escolhidos aleatoriamente para a implantação de um *stent*, ou para o tratamento médico, e os mesmos foram seguidos durante um período de 5 anos<sup>8</sup>. O risco de morte ou de enfarte agudo do miocárdio foi igual tanto para os doentes que receberam o *stent* como para aqueles que não receberam, o que sugeriu que os pacientes com um FFR superior a 0,75 não beneficiariam da revascularização da estenose e chegou-se à conclusão que não realizar a angioplastia em lesões com um FFR acima do valor mencionado

não agravaria os resultados após 5 anos de acompanhamento<sup>8</sup>.

Outro estudo importante sobre o FFR é o *Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME) que analisou a função deste índice na avaliação da doença coronária multivaso<sup>8</sup>. O resultado do respetivo estudo sugere que os resultados clínicos são superiores em pacientes com doença arterial coronária multivaso quando a revascularização é feita com base no FFR. Neste estudo, os pacientes com a patologia acima referida foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos para tratar a lesão com base apenas no aspeto angiográfico ou com base no FFR. Todas as angioplastias foram realizadas com *stents* farmacológicos e este estudo mostrou que a angioplastia realizada em lesões com um FFR superior a 0,80 pode piorar o prognóstico dos pacientes devido aos efeitos adversos atribuídos à colocação de *stents* farmacológicos<sup>5</sup>. No seguimento aos 2 anos, os pacientes que foram tratados com base no FFR apresentavam menos *stents* do que aqueles que haviam sido tratados apenas com base na angiografia e também apresentavam redução da mortalidade, de novos enfartes e de novas revascularizações<sup>5</sup>.

O FFR é considerado como padrão para a avaliação da gravidade da estenose intermédia e é também visto como um parâmetro que melhora o prognóstico dos pacientes associado à revascularização com base num valor de corte fixo.

#### **iFR - Instant wave-Free Ratio**

Conhecido como a proporção livre de onda instantânea, é um índice de repouso, apenas diastólico, que não utiliza fármacos para atingir o estado de hiperémia máxima para conseguir determinar a gravidade da estenose coronária. Surgiu como alternativa ao FFR com intenção de eliminar fatores associados à execução deste, como a necessidade de fármacos e de novo acesso vascular com mais possibilidades de complicações, sendo assim o primeiro índice específico de pressão não hiperémica a estar comercialmente disponível<sup>1,9</sup>.

No início existiam dúvidas sobre o desempenho do

iFR e que ele pudesse ser igualável ao FFR. Entretanto, dois grandes ensaios clínicos randomizados mostraram que o iFR não é inferior ao FFR na avaliação de lesões intermédias e um crescente conjunto de evidências tem sustentado a sua utilidade clínica. Este índice foi adicionado às diretrizes europeias sobre revascularização do miocárdio para uso na avaliação funcional de pacientes com angina estável<sup>1,10</sup>.

Um dos estudos sobre o iFR é o *DEFINE-FLAIR* que separou de forma randomizada participantes que também apresentavam enfartes com supradesnivelamento do ST numa proporção de 1:1 para serem sujeitos a revascularização guiada por iFR ou FFR. Este estudo englobou vasos estáveis e não responsáveis em pacientes com síndromes coronárias agudas, foi multicêntrico, internacional, randomizado e cego, no qual o iFR foi comparado com o FFR para revascularização coronária fisiologicamente guiada e esta não foi considerada inferior à revascularização guiada por FFR<sup>8,9</sup>. No primeiro ano, os eventos cardíacos adversos importantes não diferiram entre os dois grupos, o procedimento teve menor duração no grupo cuja avaliação foi feita com base no iFR, foram relatados mais sintomas adversos pelos pacientes em que foi utilizado o FFR e não foram registadas diferenças significativas no que diz respeito às taxas de morte por causas cardiovasculares. Os resultados obtidos sugerem que as vantagens provenientes da revascularização coronária com base no FFR também podem ser atingidas com o iFR<sup>8</sup>.

O *SWEDHEART* é outro estudo importante para o iFR que também comparou a revascularização guiada por FFR e por iFR em que 17,5% dos pacientes tratados apresentavam síndrome coronária aguda. Este foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado, conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia, aprovado por comités de ética em investigação na Suécia, Dinamarca e Islândia e financiado por uma bolsa de investigação ampla da Philips Volcano. Este estudo apresentou resultados semelhantes ao *DEFINE-FLAIR*, ou seja, os eventos cardiovasculares adversos foram superiores em pacientes cuja intervenção foi guiada por FFR e os sintomas adversos da intervenção foram também maioritariamente

registados em pacientes cuja intervenção coronária foi guiada por FFR<sup>8,11</sup>.

Não se encontram disponíveis estudos randomizados que comparem a revascularização com base no iFR com a guiada por angiografia e a terapêutica médica. A utilização do iFR participou da decisão terapêutica com implante de *stent* nas lesões com obstruções moderadas em pacientes com doença arterial coronária estável e nas lesões de doentes com enfartes sem e com supradesnívelamento do ST. O resultado conjunto dos estudos *DEFINE-FLAIR* e *SWEDEHEART* com 440 pacientes que apresentavam síndrome coronária aguda, demonstraram vantagem relativamente à utilização do iFR nos mesmos, porém, são necessários estudos mais completos para a sua confirmação<sup>11</sup>. Ambos os estudos apresentam limitações, particularmente por dados demográficos de pacientes de baixo risco, com idade média inferior a 70 anos e a maioria das intervenções foram realizadas em pacientes com doença arterial coronária estável. Para além disso, estes tinham como objetivo avaliar a não inferioridade entre os índices, uma vez que aproximadamente 80% dos resultados de iFR e FFR são concordantes<sup>8</sup>. A publicação dos resultados do *DEFINE-FLAIR* e do *SWEDEHEART* fornece elevada evidência a favor da tomada de decisão com base apenas num valor de corte do iFR inferior ou igual a 0,89<sup>8</sup>.

Após a introdução do iFR no mercado, surgiram outros índices de avaliação não hiperémica que foram desenvolvidos por outras empresas e estão disponíveis comercialmente. Estes índices apresentam diferenças que são verificadas no período do ciclo cardíaco do qual são derivados os dados para a realização dos cálculos e estes índices são fornecidos pela demonstração de não inferioridade e equivalência ao iFR<sup>1</sup>.

#### **RFR - Relative Flow Reserve**

É definido como a relação de ciclo completo em repouso, utiliza a diferença máxima de pressão relativa durante todo o ciclo cardíaco que pode ser calculada em doentes com doença em um ou dois vasos e através deste mecanismo avalia a importância hemodinâmica das estenoses coronárias. Diferente

dos outros índices de medição não hiperémica, os cálculos realizados por este método são independentes das curvas de pressão, das variações na resistência apresentada pela microcirculação e do sinal elétrico<sup>14</sup>.

Svanerud e colegas foram responsáveis pela autenticação inicial do RFR utilizando uma análise indireta de registos de outros estudos, demonstrando que valores de RFR inferiores ou iguais a 0,89 estão em conformidade com um iFR inferior ou igual a 0,89. Outro grupo de investigadores, composto por Kumar e colegas, validou os mesmos limites estabelecidos pelo grupo acima mencionado e ambos consideraram positivos para isquémia valores de RFR iguais ou inferiores a 0,89<sup>1</sup>. Porém, esta forma de validação com base em testes de diagnóstico que não foram previamente comparados com o teste considerado como padrão pode ser vista como uma limitação no que diz respeito à utilização do RFR<sup>1</sup>.

O estudo retrospectivo *VALIDATE-RFR* adquiriu um valor de corte inferior ou igual a 0,89, comprovou que o RFR é equivalente ao iFR em termos de diagnóstico, aplicando a análise da curva do operador recetor com o corte de FFR clinicamente aceite inferior ou igual a 0,80. Ainda neste estudo, constatou-se que o menor rácio Pd/Pa (pressão da artéria coronária distal/pressão aórtica) em alguns pacientes (12,2%) não se encontrava dentro do período diastólico, o que levanta uma questão sobre a utilidade do RFR na avaliação do ciclo cardíaco e das lesões da artéria coronária direita. Sugere ainda que este índice seja menos sensível para realizar especificamente esta avaliação pois o achado esteve mais presente na referida artéria do que na artéria coronária esquerda. Entretanto, o estudo *RE-VALIDATE RFR* fez uma análise prospetiva do RFR em comparação com o iFR e também apresentou elevada semelhança entre os dois métodos<sup>1</sup>.

#### **QFR – Quantitative Flow Ratio**

É um índice que avalia a importância funcional da lesão, é conhecido como a razão de fluxo quantitativo, é baseado em projeções angiográficas e não necessita de vasodilatação epicárdica máxima<sup>12</sup>. O QFR é uma nova abordagem que permite o cálculo do significado

hemodinâmico de uma estenose baseando-se na dinâmica do fluxo e na angiografia tridimensional aplicada à coronária ocluída para a sua quantificação. Existem estudos que validam o QFR versus o FFR e este demonstrou ter maior sensibilidade e especificidade do que o FFR na análise coronária quantitativa e a sua utilização, em diferentes condições, tem sido cada vez mais sustentada por evidência científica<sup>12</sup>.

De acordo com o estudo *HAWKEYE*, a utilidade do QFR foi também demonstrada em reestenoses *intra-stent* e este pode ser aplicado após a angioplastia com o objetivo de confirmar os resultados da revascularização e orientar tratamentos futuros. O respetivo estudo foi realizado para avaliar a capacidade do QFR posteriormente à angioplastia de sucesso com implantação de *stent* para a antecipação de eventos adversos<sup>13</sup>. O cálculo do índice foi realizado num laboratório independente, apenas em pacientes com a revascularização efetiva e completa e concluiu que esta é viável. Apesar deste estudo estar limitado pelo facto de o índice ser aplicado após angioplastia, o mesmo também concluiu que existe um maior número de eventos cardiovasculares associado à elevação do segmento ST nas revascularizações incompletas detetadas e que o QFR inferior ou igual 0,80 em pelo menos uma coronária principal prediz um risco três vezes superior de desenvolver uma doença cerebrocardiovascular importante<sup>13</sup>.

A avaliação do QFR foi apresentada como um novo método para a computação rápida de FFR da angiografia coronária. Tem a sua capacidade diagnóstica confirmada, utiliza um algoritmo desenvolvido que possibilita o rápido cálculo de reduções de pressão na doença arterial coronária intermédia sem medidas fisiológicas invasivas ou indução farmacológica do estado de hiperémia e os resultados de estudos sustentam a capacidade diagnóstica deste índice na avaliação da estenose coronária de acordo com a sua severidade hemodinâmica. O QFR é uma opção promissora para a avaliação não invasiva pois não necessita da utilização de fio de pressão, porém, as informações sobre o seu desempenho clínico são escassas e são

necessários estudos que o comparem ao FFR<sup>12,13</sup>.

Atualmente está a ser desenvolvido um estudo multicêntrico, randomizado e cego na China, o *FAVOR III*, que tem como objetivo aferir a eficácia e o custo-benefício de uma estratégia conduzida pela angiografia realizada com o QFR versus uma estratégia baseada unicamente na angiografia para intervenção coronária percutânea em pacientes com doença arterial coronária<sup>20</sup>.

#### **Pd/Pa pressão da artéria coronária distal/pressão aórtica por contraste - *Ratio of hyperemia distal/aortic pressure by contrast***

A pressão da artéria coronária distal de repouso pela pressão aórtica é definida como a razão da pressão da artéria coronária distal à pressão aórtica durante todo o ciclo cardíaco<sup>15</sup>. O índice Pd/Pa pode ser utilizado para calcular todo o ciclo cardíaco em repouso, apresenta uma sólida correlação com o FFR e os seus valores podem prever resultados positivos para o FFR com o valor preditivo negativo e o valor preditivo positivo relativamente altos, o que em alguns casos pode minimizar a utilização de adenosina em estudos com fios de pressão<sup>15</sup>.

O estudo *RESOLVE* utilizou valores de corte inferiores ou iguais a 0,91 e demonstrou que o iFR e o Pd/Pa em repouso apresentavam uma exatidão de quase 80% com base no FFR utilizado como índice padrão. Noutro estudo, os autores concluíram que o iFR aparenta detetar melhor as diferenças na gravidade da estenose e que a Pd/Pa do ciclo completo em repouso está associada a importância hemodinâmica e anatômica e ao iFR<sup>16</sup>.

A gravidade da estenose em múltiplos vasos pode ser avaliada pela relação Pd/Pa. Este método reduz a necessidade de adenosina se o registo for realizado durante hiperémia reativa submáxima induzida por injeção intracoronária de meio de contraste por um fio de pressão e pode ser considerado suficiente para determinar a importância fisiológica da lesão. A habilidade da relação Pd/Pa do meio de contraste para prever FFR contra índices de repouso foi comparada no estudo *CONTRAST* que demonstrou que o rácio Pd/Pa medido por meio de contraste foi

superior ao Pd/Pa em repouso e iFR para prever FFR enquanto o Pd/Pa em repouso e o iFR quando comparados entre si apresentaram precisão diagnóstica semelhante<sup>16,17</sup>.

Apesar do valor de *cut-off* para os índices de avaliação funcional poder variar nos diferentes estudos realizados, existem valores que são habitualmente utilizados (Tabela 1).

**Tabela 1 - Valor de *cut-off* dos índices de avaliação funcional.**

Índices de avaliação funcional	Valor de <i>cut-off</i>
FFR	≤ 0,80
iFR	0,87
RFR	0,89
QFR	≤ 0,80

## VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS DIFERENTES INDICADORES

Os diferentes índices podem ser divididos em índices de avaliação não hiperémica conhecidos como NHPR e o FFR que é o método recomendado. Atualmente vários estudos demonstram que estes dois grupos podem apresentar capacidade diagnóstica semelhante, porém, é necessário perceber os benefícios e prejuízos dos diferentes índices para que a decisão terapêutica seja adequada<sup>1</sup>.

De um modo geral, os NHPRs são mais rápidos que o FFR e neles o desvio de pressão pode dar origem a uma classificação incorreta das lesões, ou seja, os desvios de pressão têm maior impacto neste grupo do que no FFR que apresenta gradientes de pressão transtenóticos superiores por utilizar agentes hiperémicos. Os NHPRs são todos afetados pelo aumento da frequência cardíaca devido a redução de leituras e esta característica também pode resultar numa classificação errada das lesões<sup>1</sup>.

Particularmente falando de cada índice, podem ser apresentadas as seguintes vantagens e desvantagens (Tabela 2).

### FFR

**Vantagens:** A revascularização guiada por este índice melhora os resultados dos pacientes; os estudos e as evidências que comprovam a sua capacidade possuem mais de 15 anos; pode ser realizado com todos os fios de pressão; encontra-se confirmado em diversos ambientes clínicos com testes funcionais não invasivos; o custo-efetividade foi reconhecido contra a intervenção coronária percutânea guiada por angiografia<sup>7,8,14</sup>.

**Desvantagens:** Devido à utilização de agentes hiperémicos, a sua utilização tem um custo adicional e estes agentes podem causar incómodo ao doente; a utilização de um fio de pressão também representa uma despesa extra; é necessário o registo exato da pressão coronária e a sua utilização representa uma extensão temporal do procedimento<sup>7,8,14</sup>.

### iFR

**Vantagens:** Este índice é de simples execução, o seu registo é obtido durante a angiografia, encontra-se validado em diferentes estudos, as suas medições possuem uma ótima performance diagnóstica e são realizadas de forma eficaz em tempo real; apresenta concordância em medições refeitas, o que aumenta a confiança em medições isoladas; reduz a necessidade de *stents*; participa da categorização das lesões e da abordagem terapêutica de lesões moderadas e graves; não necessita de adenosina ou de outro agente hiperémico e fornece resultados mais rápidos que o FFR<sup>8,14</sup>.

**Desvantagens:** Representa um custo adicional ao exame, devido à necessidade de fios de pressão e estes podem estar associados a complicações; é necessária uma aquisição exata da pressão coronária e um *software* de um fornecedor específico<sup>9,14</sup>.

### RFR

**Vantagens:** Não se limita a diástole, ou seja, utiliza o ciclo cardíaco completo; diferente do FFR não utiliza a hiperémia e é mais rápido; está validado com FFR e iFR em estudo retrospectivo e em reduzidas configurações clínicas<sup>14</sup>.

**Desvantagens:** Não apresenta evidências de resultados; tal como com outros índices, é necessária uma obtenção exata da pressão coronária, utiliza fio de pressão que representa um gasto adicional, pode

ser associado a complicações e necessita de um *software* e fornecedor específicos; não apresenta co-registo com angiografia; são reduzidos os testes funcionais não invasivos que o validem e não apresenta evidências de resultados<sup>14</sup>.

### QFR

**Vantagens:** Apresenta boa precisão diagnóstica e nas medições avaliadas em diferentes laboratórios centrais, o que contribui positivamente para a sua reprodutibilidade e promove uma melhor distinção da relevância clínica das lesões intermédias; não é necessária a utilização de fármacos hiperémicos e este faz uma quantificação confiável das dimensões dos vasos; está validado contra o FFR em conformações clínicas restritas e é mais rápido que este; não utiliza fio de pressão e fornece informações sobre o fluxo TIMI (Trombólise no Enfarte do Miocárdio) pois possui o seu registo agregado<sup>13,14</sup>.

**Desvantagens:** As lesões que representem maior obstrução ou que sejam multivaso e doenças microvasculares podem limitar a avaliação realizada pelo QFR; são escassos os estudos que apresentam a capacidade do QFR de prever estenoses importantes; este índice requer elevada qualidade de imagens diastólicas finais, um *software* específico e uma aquisição angiográfica precisa; não está estabelecida a capacidade do QFR de reconhecer lesões que necessitem de tratamento mas que não foram identificadas na angiografia e em alguns casos é importante a correção manual<sup>12,14</sup>.

### Pd/Pa por contraste

**Vantagens:** Pode prever um resultado FFR positivo, o que pode prevenir a utilização de adenosina ou de outros fármacos com a mesma função em alguns estudos com fios de pressão; não é exclusivo de um fornecedor e possui uma forte correlação com o FFR e com o iFR; a sua velocidade é superior à do FFR, é independente da hiperémia e pode ser utilizado com todos os fios de pressão<sup>14,15</sup>.

**Desvantagens:** O rácio Pd/Pa está sujeito à imprecisão de cálculos pela desorientação do fio de pressão; não possui co-registo com angiografia e nem evidências de resultados; são reduzidos os testes funcionais não invasivos que forneçam informações que o possam legitimar; é necessária a medição exata da pressão

coronária e um fio de pressão que engloba complicações e custos<sup>6,15</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A apresentação clínica da cardiopatia isquémica pode surgir de diferentes formas e, em casos mais graves, como morte súbita e desta forma é necessária que a sua identificação seja feita precocemente tal como a intervenção terapêutica para o seu tratamento. A coronariografia é o método diagnóstico de eleição para deteção e caracterização da doença coronária e tem como objetivo avaliar a presença, distribuição e gravidade de doença coronária para a escolha de terapêuticas adaptadas aos doentes. Porém, este método apresenta limitações que levaram ao desenvolvimento de índices de avaliação funcional que são utilizados atualmente e são importantes para a avaliação das obstruções coronárias e da sua repercussão funcional. A revascularização miocárdica é uma relevante terapêutica para a cardiopatia isquémica e a sua eleição tem como base a utilização dos índices de avaliação funcional invasivos e não invasivos que permitem superar falhas na avaliação.

O FFR é um índice de avaliação hiperémica considerado padrão que surgiu para aumentar a capacidade de deteção das estenoses, do seu significado clínico e a capacidade de decisão sobre a intervenção terapêutica. O iFR é atualmente considerado equivalente ao FFR e tal como os novos índices de avaliação não hiperémica foi desenvolvido com o objetivo de potencializar a avaliação da fisiologia coronária e participar na escolha de intervenções terapêuticas adequadas e que beneficiem os doentes. O FFR e o iFR são índices de avaliação funcional seguros, executáveis, reprodutíveis e apresentam validação clínica. Apesar dos novos índices de avaliação não hiperémica serem promissores, nomeadamente RFR, QFR e Pd/Pa por contraste, ainda estão em desenvolvimento e são necessários mais estudos sobre a sua capacidade diagnóstica e sobre a sua utilidade na intervenção terapêutica pois não há informações suficientes para que estes novos índices sejam utilizados como padrão

ou façam parte de um protocolo para a avaliação de lesões estenóticas.

## REFERÊNCIAS

1. Michail M, Thakur U, Mehta O, et al. Non-hyperaemic pressure ratios to guide percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2020; 7(2):e001308.
2. Viktor Kočka. The coronary angiography – An old-timer in great shape. *Cor et Vasa*. 2015; 57(6): e419-e424.
3. Gach O, Davin L, Lempereur M, Marechal P, Martinez C, Lancellotti P. Diagnostic coronarography. *Rev Med Liege*. 2019; 74(S1):S17-S21.
4. Gaede L, Möllmann H, Rudolph T, Rieber J, Boenner F, Tröbs M. Coronary angiography With pressure wire and fractional flow reserve. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116(12):205-211.
5. Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3):173-185.
6. Kleczyński P, Dziewierz A, Rzeszutko Ł, Dudek D, Legutko J. Contrast medium Pd/Pa ratio in comparison to fractional flow reserve, quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for evaluation of intermediate coronary lesions. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2020; 16(4):384-390.
7. Jeremias A, Kirtane AJ, Stone GW. Fractional flow reserve: accuracy, prognostic implications, and limitations. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(22):2748-2758.
8. Nobre Menezes M, Francisco ARG, Carrilho Ferreira P, et al. Comparative analysis of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Results of a five-year registry. *Rev Port Cardiol*. 2018; 37(6):511-520.
9. Vieira HCA, Ferreira MCM, Nunes LC, Cardoso CJF, Nascimento EMD, Oliveira GMM. Evaluation of myocardial ischemia with iFR (Instantaneous wave-free ratio in the catheterization laboratory: A pilot study. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):256-264.
10. Götzberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376(19):1813-1823.
11. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376:1824-1834.
12. Kleczyński P, Dziewierz A, Rzeszutko L, Dudek D, Legutko J. Is quantitative flow ratio enough to accurately assess intermediate coronary stenosis? A comparison study with fractional flow reserve. *Cardiol J*. 2019; 26(6):793-795.
13. Biscaglia S, Tebaldi M, Brugaletta S, et al. Prognostic value of QFR measured immediately after successful stent implantation: The international multicenter prospective HAWKEYE study. *JACC Cardiovasc Interventions*. 2019; 12(20): 2079-2088.
14. Kogame N, Ono M, Kawashima H, et al. The impact of coronary physiology on contemporary clinical decision making. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13(14):1617-1638.
15. Mamas MA, Horner S, Welch E, et al. Resting Pd/Pa measured with intracoronary pressure wire strongly predicts fractional flow reserve. *J Invasive Cardiol*. 2010; 22(6):260-265.
16. Lee JM, Parque J, Hwang D, et al. Distal rest similarity and difference to aortic coronary pressure and waveless instantaneous relationship. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:2114-2123.
17. Lee JM, Park J, Hwang D, et al. Similarity and difference of resting distal to aortic coronary pressure and instantaneous wave-free ratio. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(17):2114-2123
18. Echavarría-Pinto M, Collet C, Escaned J, Piek JJ, Serruys PW. State of the art: pressure wire and coronary functional assessment. *EuroIntervention*. 2017; 13(6):666-679.
19. Härle T, Bojara W, Meyer S, Elsässer A. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR)--first real world experience. *Int J Cardiol*. 2015; 199:1-7.
20. Song L, Tu S, Sun Z, et al. FAVOR III China Investigators. Quantitative flow ratio-guided strategy versus angiography-guided strategy for percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the FAVOR III China trial. *Am Heart J*. 2020; 223:72-80.

Tabela 2 - Vantagens e desvantagens dos índices de avaliação funcional.

Índices	Vantagens	Desvantagens
FFR	Estudos e evidências com mais de 15 anos; melhora os resultados dos pacientes; pode ser realizado com todos os fios de pressão	Custo adicional; utilização de agentes hiperémicos; pode causar incómodo ao doente
iFr	Simples execução; validado em diferentes estudos; co-regista para avaliação de doença difusa	Aquisição exata da pressão coronária e um <i>software</i> específico
RFR	Utiliza o ciclo cardíaco completo; validado com FFR e iFR	Sem evidências de resultados; maior risco de complicações
QFR	Boa precisão diagnóstica; não utiliza fio de pressão; validado contra o FFR e mais rápido que este	Poucos estudos apresentam a capacidade do QFR de prever estenoses importantes
Pd/Pa por contraste	Não é exclusivo de um fornecedor; livre de hiperémia; pode prever um resultado FFR positivo	Difícil execução e reprodutibilidade; Sem co-registo com angiografia; poucos testes o podem legitimar