



Avaliação fisiológica invasiva da doença coronariana (FFR e iFR)

Dr. Raphael França

R1 Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

HCI - Ribeirão Preto

2025



FFR – RESERVA DE FLUXO FRACIONADA

Distinguir com precisão entre estenoses coronárias que induzem isquemia miocárdica e aquelas que não o fazem;

- Fluxo sanguíneo colateral e a quantidade de massa miocárdica viável, é independente de variações hemodinâmicas e possui alta reprodutibilidade;
- Indicada para todas as estenoses da artéria coronária de 50-90%, incluindo estenose do tronco da coronária esquerda, estenose do ramo lateral e estenoses seriais, quando informações funcionais de testes não invasivos são ausentes;
- ICP guiada por FFR resulta em um desfecho melhor, independentemente dos resultados de testes funcionais não invasivos disponíveis;
- Presença de isquemia miocárdica induzível é um importante fator de risco para um desfecho clínico adverso;
- A extensão e a gravidade da isquemia miocárdica podem ser usadas para estratificar o risco dos pacientes;



FFR – RESERVA DE FLUXO FRACIONADA

INTRODUÇÃO

- Quanto mais induzível for a isquemia miocárdica, maior o risco de morte ou infarto do miocárdio.
- O tratamento médico pode aliviar os sintomas e melhorar o prognóstico do paciente, reduzindo a isquemia miocárdica, inibindo a progressão da doença (prevenção secundária) ou evitando complicações de placas existentes. No entanto, em pacientes com miocárdio isquêmico VIÁVEL, a restauração do fluxo sanguíneo miocárdico por revascularização da artéria coronária resulta em uma redução maior da isquemia miocárdica do que a terapia médica isolada.
- Vários estudos demonstraram melhores resultados clínicos para a revascularização quando comparada à terapia médica isoladamente;
- Portanto, em pacientes com doença arterial coronariana, é de suma importância, tanto em relação à escolha da terapia quanto ao prognóstico, ter informações adequadas sobre a extensão e a localização da isquemia miocárdica.





LIMITAÇÃO DOS TESTES NÃO INVASIVOS PARA AVALIAÇÃO DE ISQUEMIA CORONARIANA

- Teste de esforço com eletrocardiografia tem sensibilidade e especificidade limitadas para a detecção de isquemia miocárdica e é especialmente difícil de interpretar em pacientes que **não conseguem se exercitar ao máximo ou em pacientes com eletrocardiograma anormal em repouso**. Além disso, se tal teste for positivo para isquemia miocárdica, ele **não fornece informações sobre qual território miocárdico** é, ou quais territórios são, responsáveis pela isquemia;
- A cintilografia nuclear combinada com estresse induzido por exercício ou farmacologicamente é mais precisa na detecção e localização de isquemia miocárdica do que o teste de esforço com eletrocardiografia isoladamente --> podem ser **falsamente negativos ou subestimar a quantidade de isquemia miocárdica, especialmente em pacientes com doença multiarterial**;
- Tais testes são baseados no princípio das **diferenças de perfusão entre diferentes territórios miocárdicos e, portanto, requerem pelo menos um território miocárdico não isquêmico como referência “normal” para poder detectar isquemia miocárdica induzível em outro território**. A ausência de um território miocárdico de referência sem isquemia miocárdica induzível é mais proeminente em pacientes com doença multiarterial, limitando significativamente a precisão diagnóstica dos testes de perfusão nuclear nessa subpopulação. Além disso, na doença multiarterial, a isquemia em um **território de perfusão pode ser mascarada por isquemia mais grave em outro**;
- As tomografias computadorizadas coronárias são cada vez mais utilizadas para a detecção não invasiva de doenças arteriais coronárias --> alta sensibilidade / baixa especificidade / alto VPN --> **AngioTC + FFR**

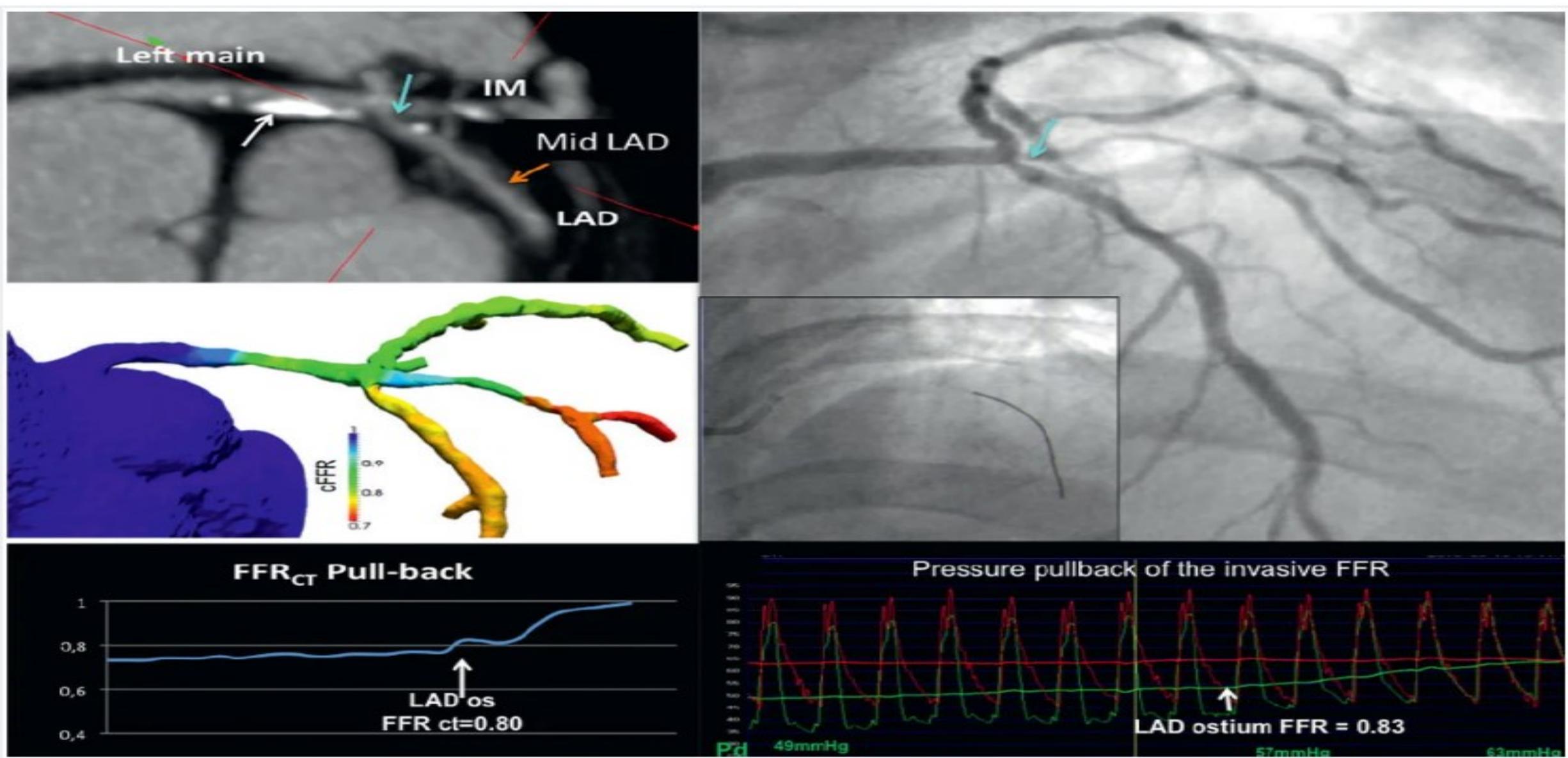


FIGURA 25

Um exemplo de reserva de fluxo fracionada (FFR) não invasiva baseada em tomografia computadorizada de múltiplos cortes (MSCT) e FFR invasiva. A reconstrução multiplanar da MSCT (painel A) mostrou lesões sequenciais do tronco principal esquerdo (LM) para a artéria descendente anterior esquerda (DA): i) estenose leve com placa calcificada na LM (seta branca), ii) estenose intermediária no óstio da...

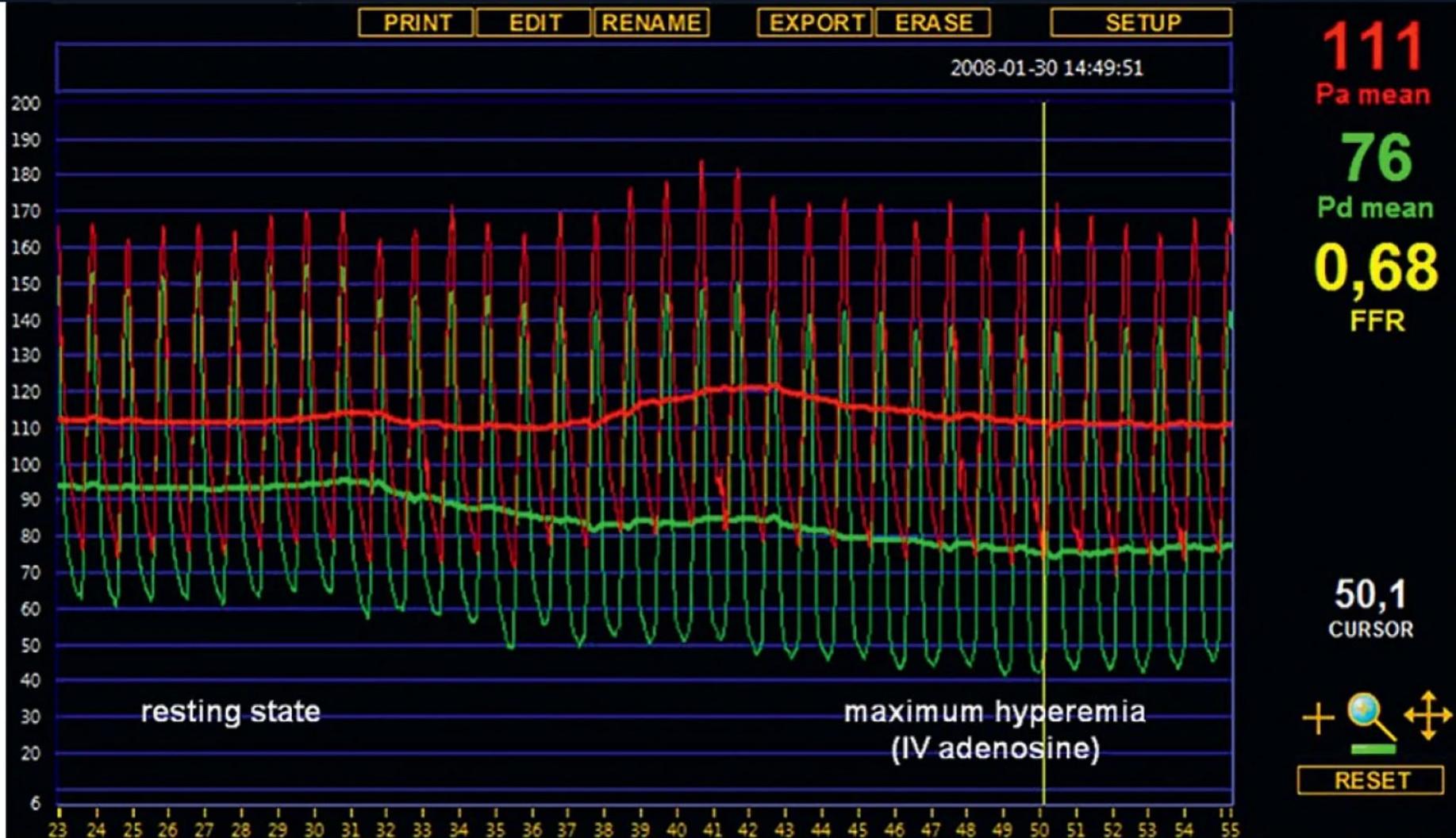




DEFINIÇÃO FFR

Fluxo sanguíneo máximo atingível para um território miocárdico na presença de estenose, em relação ao fluxo sanguíneo máximo normal atingível para esse mesmo território miocárdico na situação hipotética em que o vaso supridor estaria completamente normal;

- A **tolerância ao exercício** de pacientes com doença arterial coronária estável é determinada pelo fluxo sanguíneo miocárdico máximo atingível. Portanto, do ponto de vista prático do paciente, o **fluxo sanguíneo miocárdico máximo atingível é o parâmetro mais importante para quantificar a gravidade da doença coronária**. Na presença de estenose, o nível de exercício no qual ocorre isquemia está diretamente relacionado ao fluxo sanguíneo coronário máximo que ainda é atingível pela artéria coronária estenótica. Portanto, não o "fluxo de repouso", mas o "fluxo sanguíneo máximo atingível" para o miocárdio é o melhor parâmetro para determinar a capacidade funcional do paciente
- A relação entre o fluxo sanguíneo estenótico máximo atingível e o fluxo sanguíneo normal máximo atingível é chamada de reserva de fluxo fracionada do miocárdio (FFR);
- Finalmente, ao contrário dos índices de pressão não hiperémicos, o FFR está linearmente relacionado com o fluxo sanguíneo máximo e, portanto, não só permite qualitativamente a presença de isquemia, mas também é uma medida da profundidade da isquemia e pode ser usado para avaliar a melhoria por ICP.



Uma medição precisa da FFR requer a minimização da resistência microvascular. Exemplo típico de registros simultâneos da pressão aórtica (Pa) e da pressão coronária distal (Pd) em repouso e durante a hiperemia máxima em estado estacionário, induzida por infusão intravenosa de adenosina. A reserva de fluxo fracionada é calculada simplesmente como a razão entre a pressão coronária distal média e a pressão aórtica média durante a hiperemia máxima em estado estacionário.



ASPECTOS PRÁTICOS

- **CATETERES**

Geralmente, cateteres-guia são utilizados para medir a FFR. O uso de cateteres diagnósticos é tecnicamente viável. No entanto, devido aos níveis mais elevados de atrito que dificultam a manipulação do fio, ao menor calibre interno que interfere nas medições de pressão e à impossibilidade de realizar intervenção coronária percutânea (ICP) ad hoc com cateteres diagnósticos, o uso de cateteres-guia é recomendado.

- **FIOS E PLATAFORMAS DE SOFTWARE**

- A medição da pressão intracoronária requer o uso de um sensor de estado sólido específico montado em um fio-guia com ponta flexível. O sensor está localizado na junção entre a ponta radiopaca de 3 cm de comprimento e o restante do fio. As últimas gerações desses fios de 0,014 polegadas têm características de manuseio quase semelhantes às da maioria dos fios-guia de angioplastia padrão. Antes de introduzir o sensor no vaso a ser estudado, as pressões registradas pelo sensor e pelo cateter-guia devem ser equalizadas.

- O fio de pressão deve ser conectado a uma interface, que oferece a possibilidade de gravar os registros e que mostra o FFR imediatamente.

- **ESTÍMULOS HIPERÊMICOS**

A FFR, por definição, representa um índice de fluxo sanguíneo máximo. Portanto, é absolutamente essencial induzir a vasodilatação máxima dos dois compartimentos da circulação coronária (artérias epicárdicas ou de condutância e artérias de microvasculatura ou de resistência)

TABELA 1

EPICARDIAL VASODILATATION

Isosorbide dinitrate IC:	A bolus of at least 200 mcg, at least 30 seconds before measurements
--------------------------	--

MINIMALIZATION OF MYOCARDIAL RESISTANCE

Microvascular vasodilatation Adenosine or ATP IC:	RCA: at least 100 mcg bolus
	LCA: at least 100 mcg bolus

Adenosine or ATP IV:	140 mcg/kg/min (preferably through a venous central line e.g. femoral line or a large antecubital vein)
----------------------	---

Papaverine IC:	RCA: at least 10 mg bolus
	LCA: at least 15 mg bolus

Regadenoson IV:	A single bolus of 400 mcg in a peripheral vein
-----------------	--

ATP, adenosine triphosphate; IC, intracoronary; IV, intravenously; LCA, left coronary artery; RCA, right coronary artery.

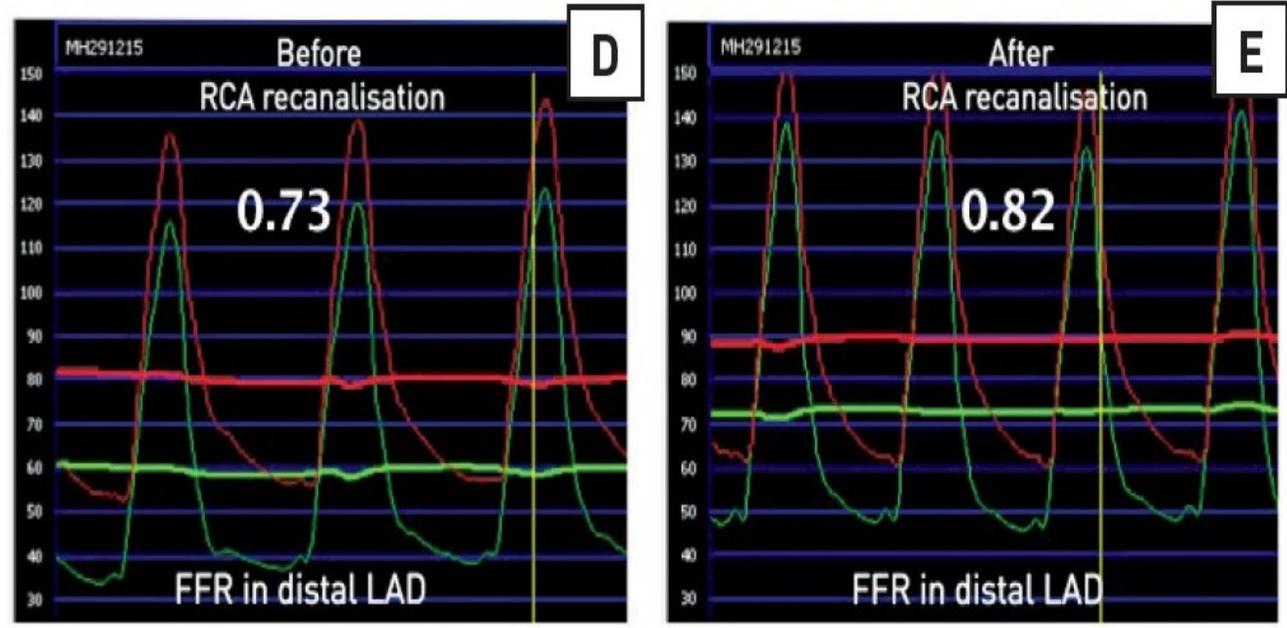
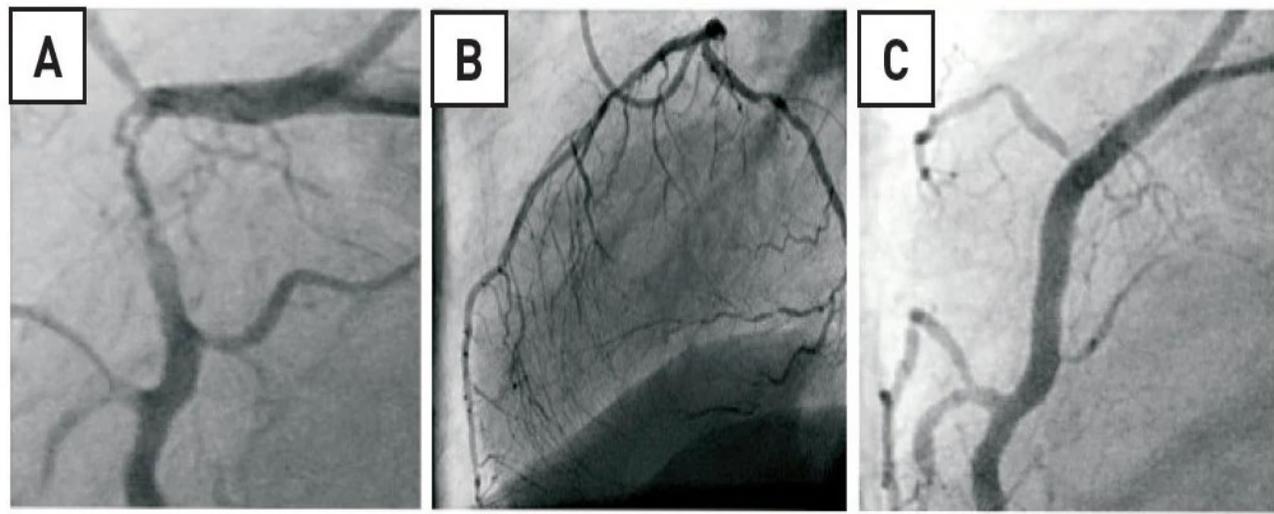


CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS DA RESERVA DE FLUXO FRAZIONADA

CAIXA DE FOCO 1

Características especiais do FFR

- Valor normal inequívoco de 1,0
- Valor de corte bem definido (0,75-0,80)
- Independente da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica
- Leva em consideração o fluxo de garantias
- Leva em consideração a quantidade de massa miocárdica viável
- Não há necessidade de uma artéria coronária normal para comparar com
- Maior resolução espacial do que qualquer outro teste funcional
- Alta reprodutibilidade
- facilmente obtido
- Linearmente relacionado ao fluxo sanguíneo máximo
- Adequado para avaliar a melhoria pelo PCI



Influência de colaterais na FFR. Exemplo da influência de colaterais nas medidas de FFR em um homem de 76 anos com estenose crítica na ACD proximal (painel A) e colaterais supridas pela artéria coronária esquerda (painel B). A FFR na DA distal foi medida primeiro antes da recanalização da ACD (painel D) e após a recanalização da ACD (painéis C e E). Quando o fluxo anterógrado foi restaurado na ACD, a DA não precisou mais suprir sangue para o território da ACD. Portanto, o fluxo hiperêmico na ACD foi menor do que antes e a FFR aumentou de 0,73 para 0,82. Este exemplo também ilustra a relação entre a FFR e a massa miocárdica suprida pela artéria: quanto maior a massa miocárdica, maior o fluxo hiperêmico e menor a FFR para uma determinada estenose.

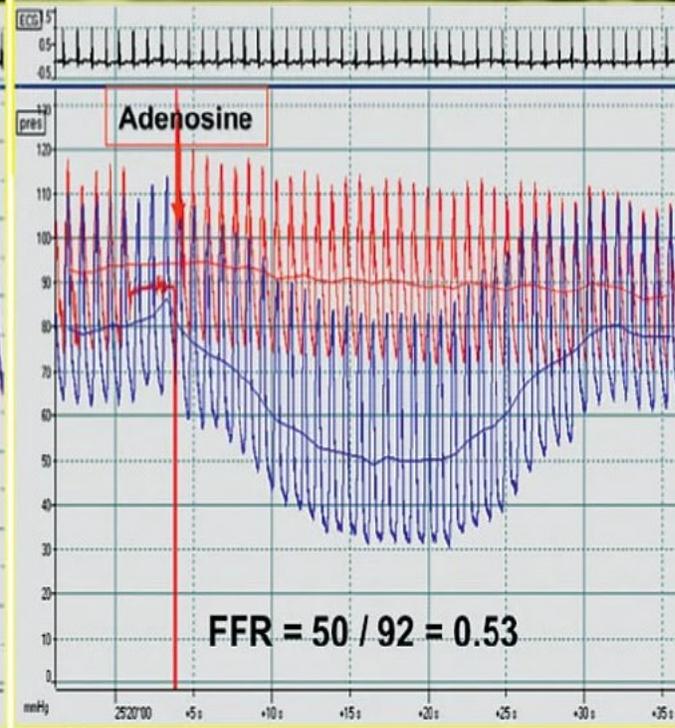
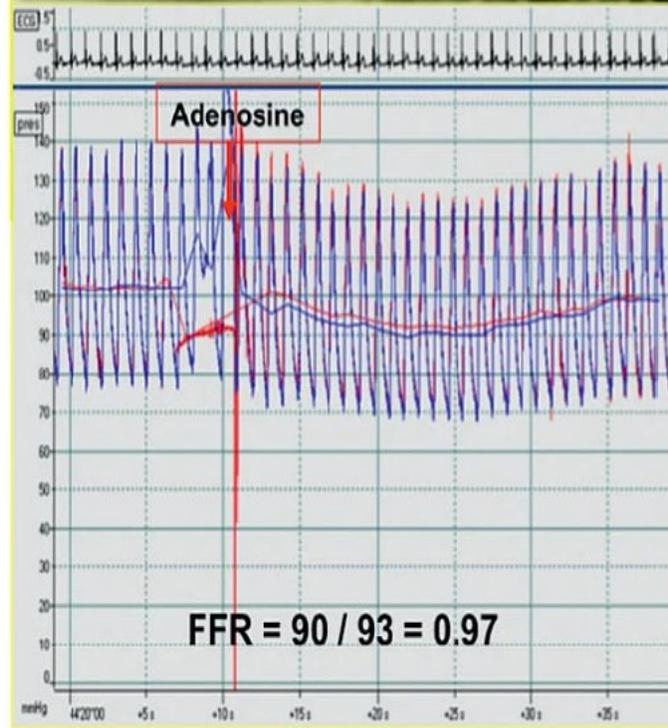
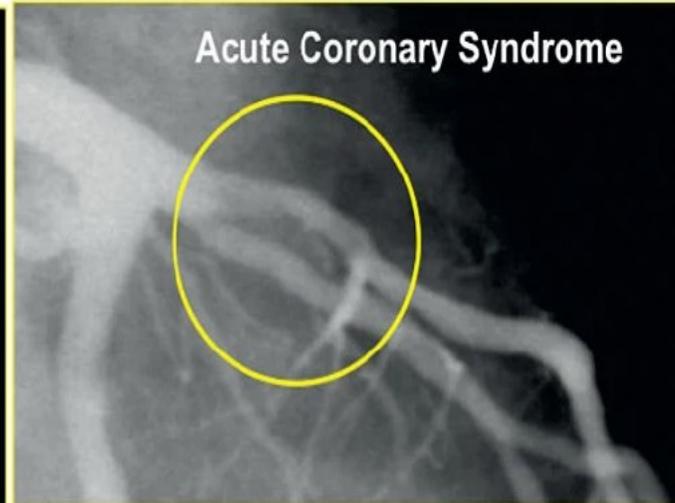
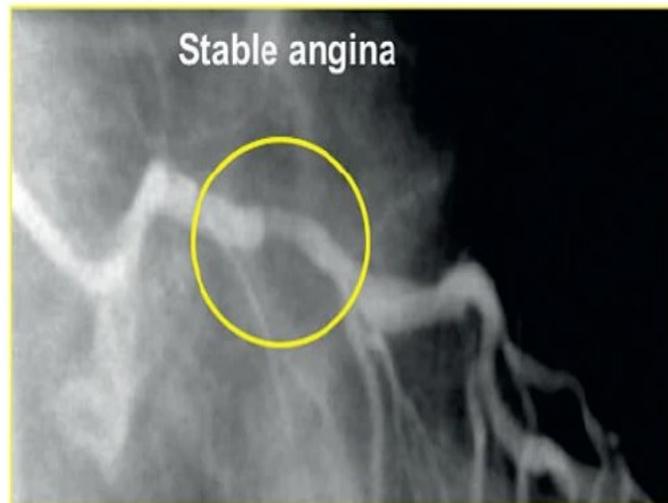


APLICAÇÃO DE FFR EM DIFERENTES SUBCONJUNTOS DE LESÕES CORONÁRIAS

- **FFR EM ESTENOSES ANGIOGRAFICAMENTE INTERMEDIÁRIAS**

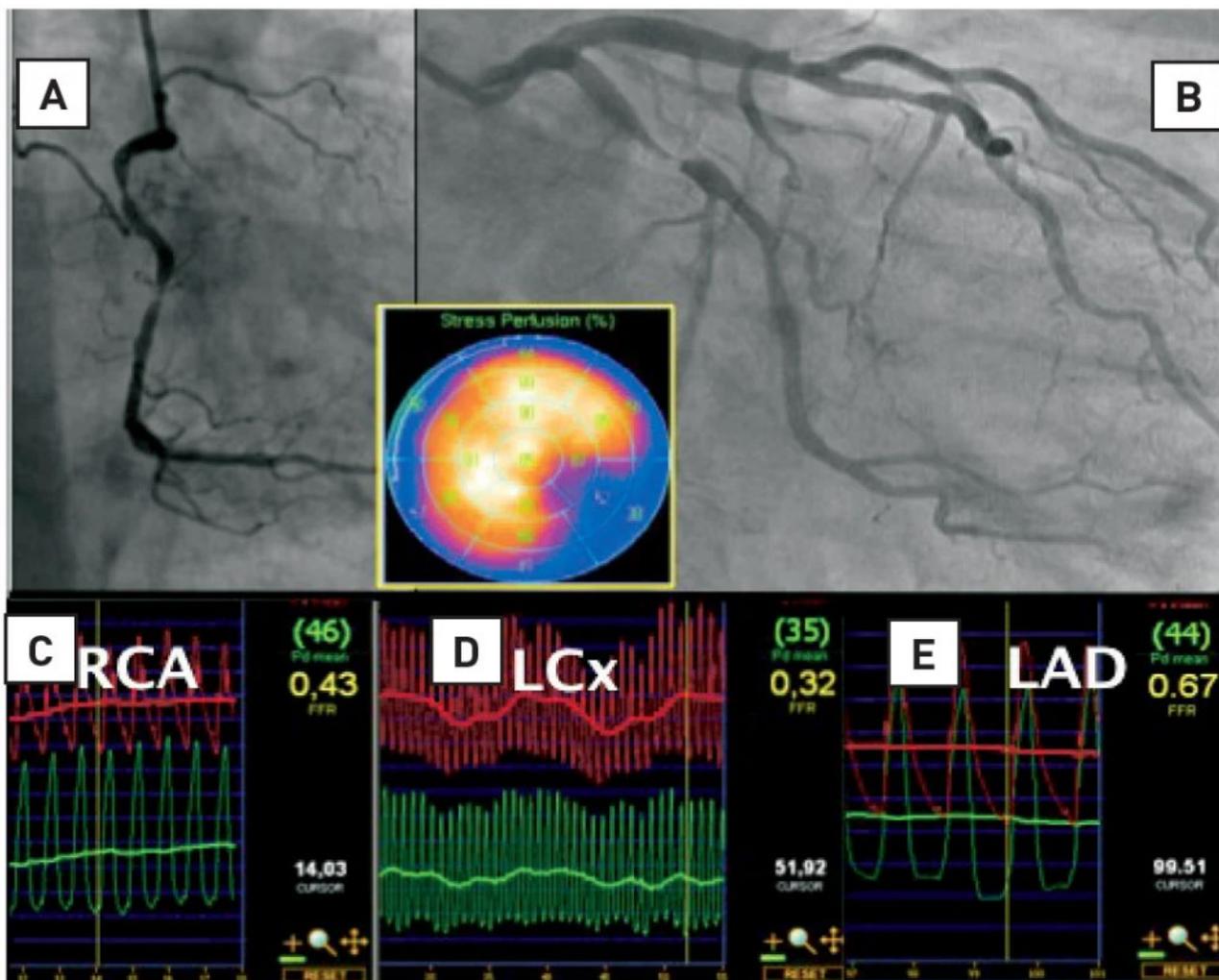
- Uma das indicações padrão para a FFR é a avaliação precisa das consequências funcionais de uma determinada estenose coronária com significância hemodinâmica incerta

- Resultados de testes não invasivos são frequentemente contraditórios, o que dificulta a tomada de decisões clínicas adequadas. Ademais, o desfecho clínico de pacientes nos quais a ICP é adiada porque a FFR não indicou estenose hemodinamicamente significativa é muito favorável. Nessa população, o risco de morte cardíaca ou infarto do miocárdio é de aproximadamente 1% ao ano, e esse risco não é reduzido pela ICP.¹³. Esses resultados apoiam fortemente o uso de medições de FFR como um guia para a tomada de decisão sobre a necessidade de revascularização em lesões “intermediárias”.



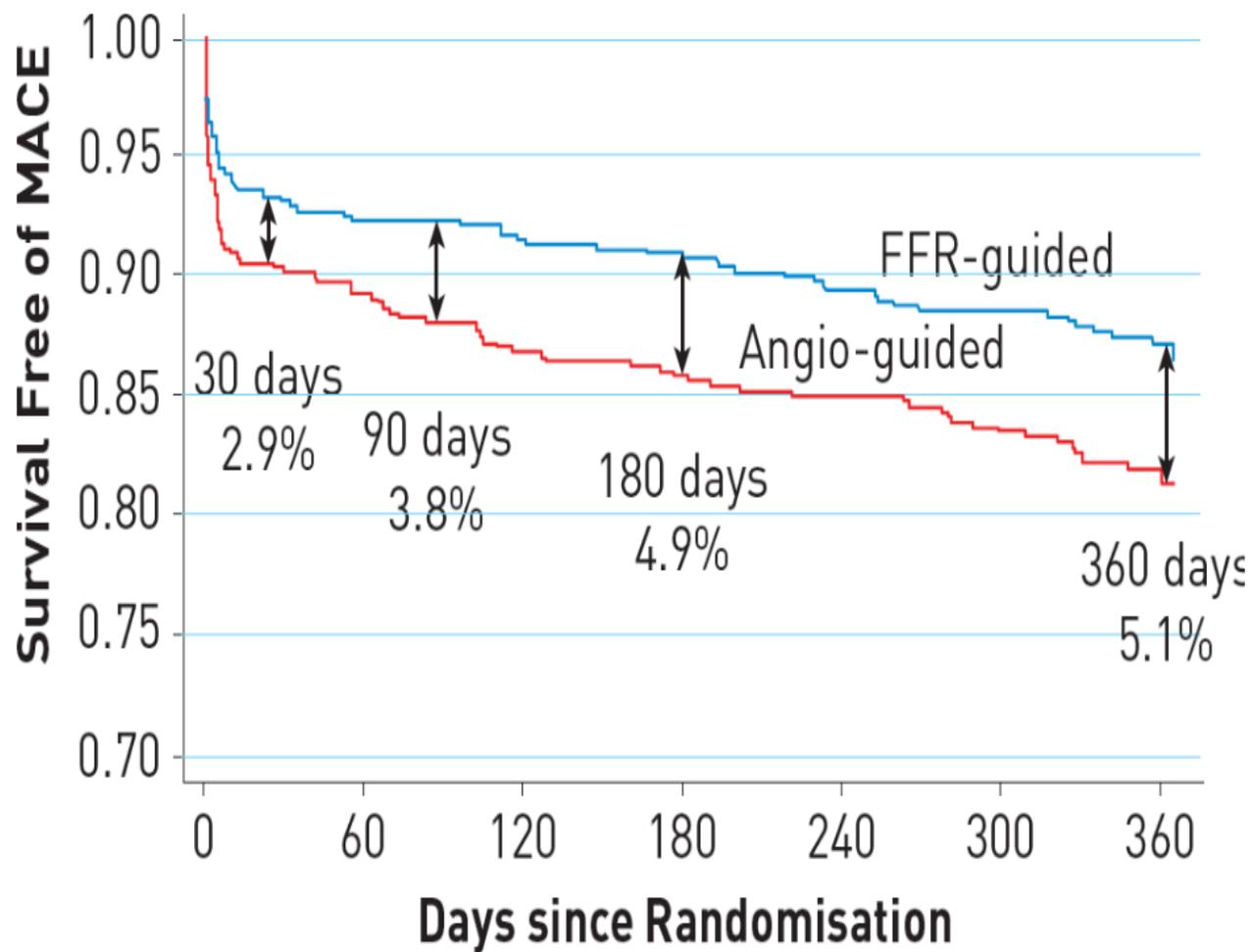
Exemplo de dois pacientes nos quais se encontra estenose angiograficamente semelhante na artéria coronária descendente anterior esquerda proximal. No exemplo da esquerda, a lesão não tem significado hemodinâmico e não necessita de qualquer tipo de revascularização mecânica. No exemplo da direita, a estenose é hemodinamicamente muito significativa e merece ICP.

DOENÇA MULTI-CESSÃO: SELEÇÃO DAS LESÕES CORRETAS PARA IMPLEMENTAÇÃO DE STENT

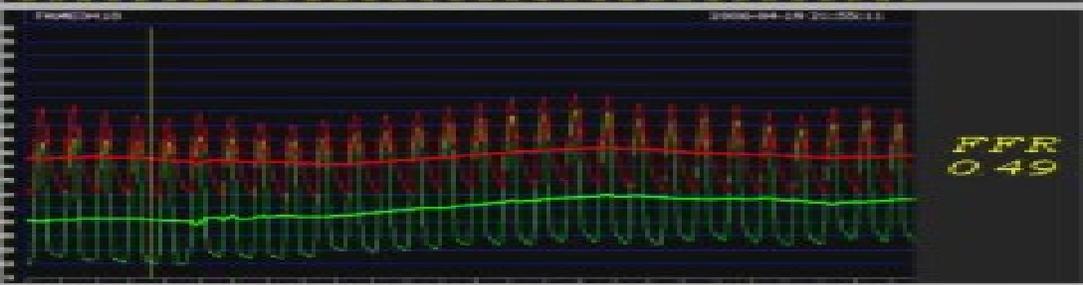
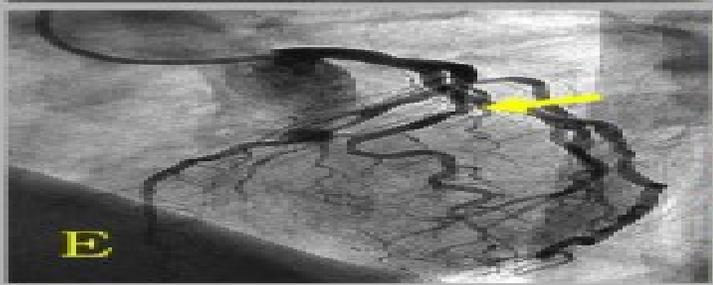
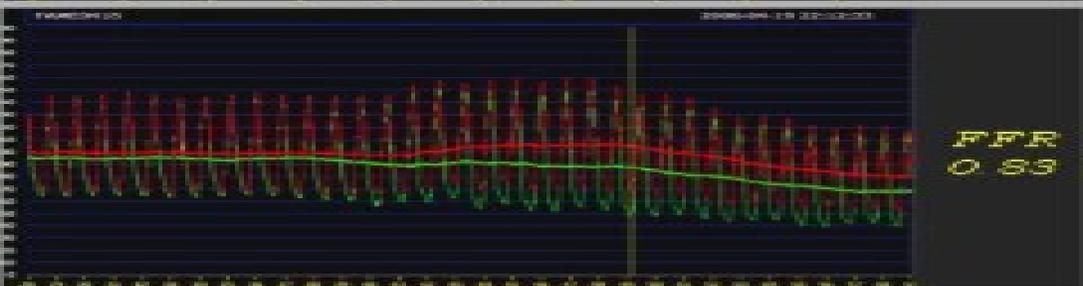
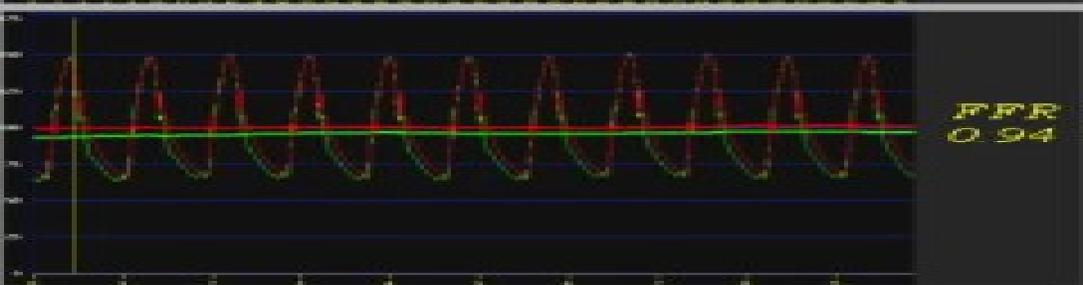
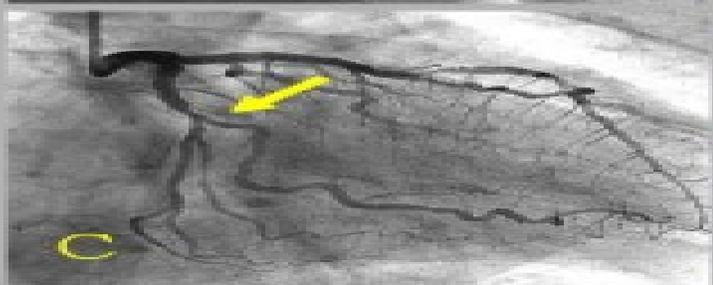
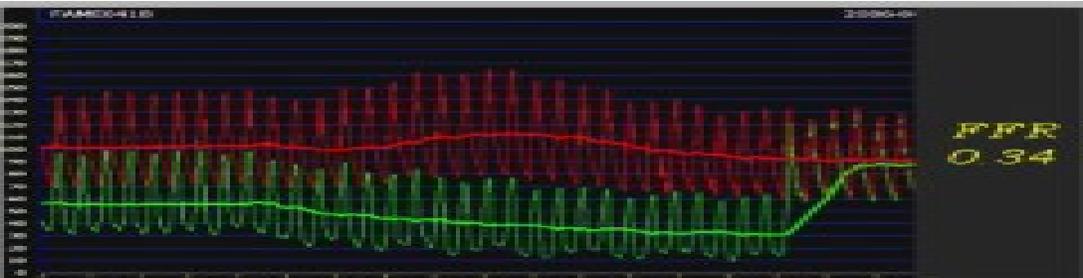
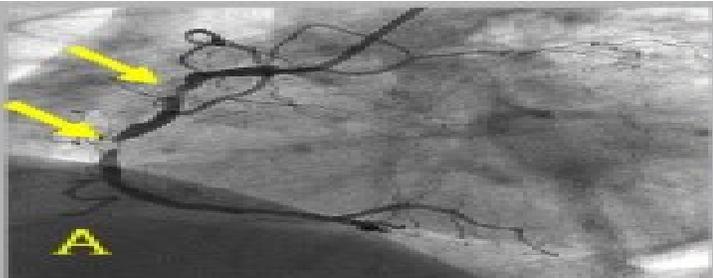


Doença multiarterial e imagem nuclear: risco de isquemia "balanceada". Paciente com angina grave. A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) mostrou um defeito reversível nos segmentos infero-laterais. A partir do angiograma, é óbvio que a artéria coronária direita (ACD) e a artéria circunflexa esquerda (ACD) estão significativamente estreitadas. No entanto, a estenose da artéria descendente anterior esquerda (ADA) média, considerada "não significativa" no angiograma, parece ser hemodinamicamente significativa. Essa estenose da ADA não foi detectada pela CPM porque a captação do traçador é marcadamente pior no território da ACD do que no território da ADA. Portanto, a isquemia na parede anterior é mascarada por isquemia mais grave na parede lateral/inferior.

Absolute Difference in MACE-Free Survival



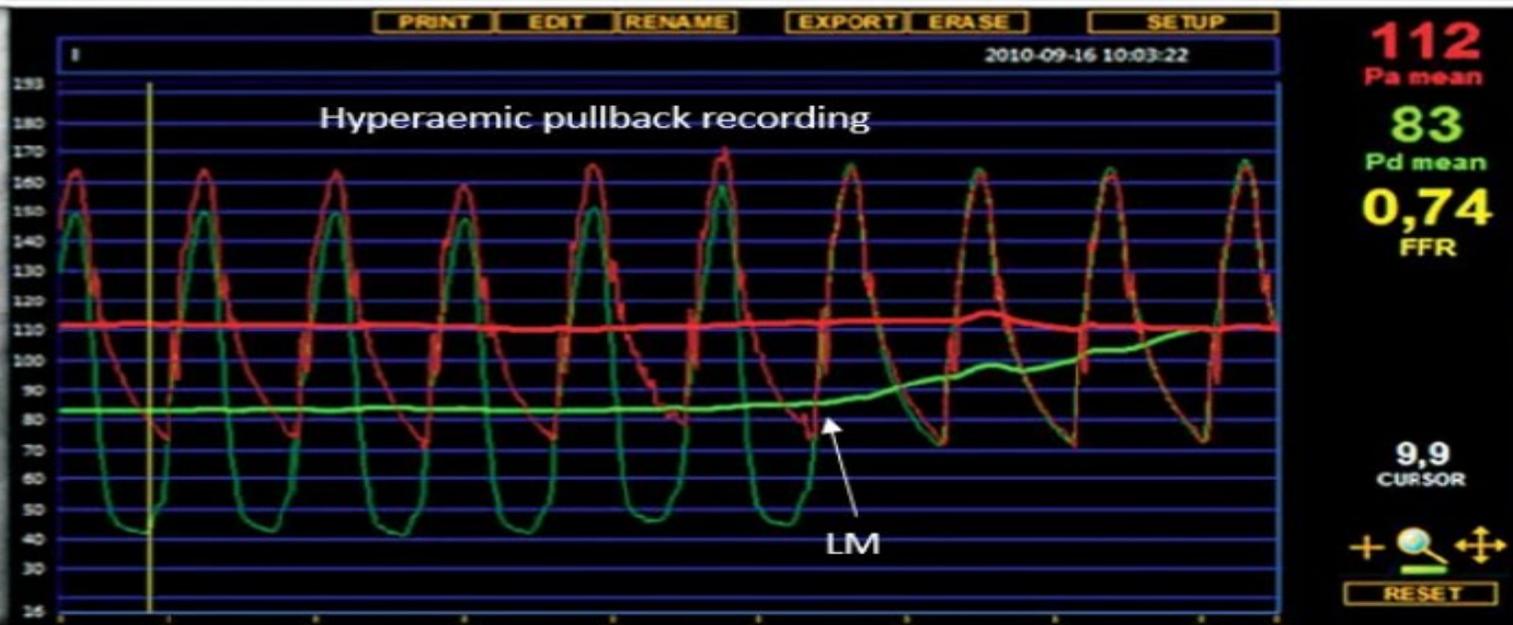
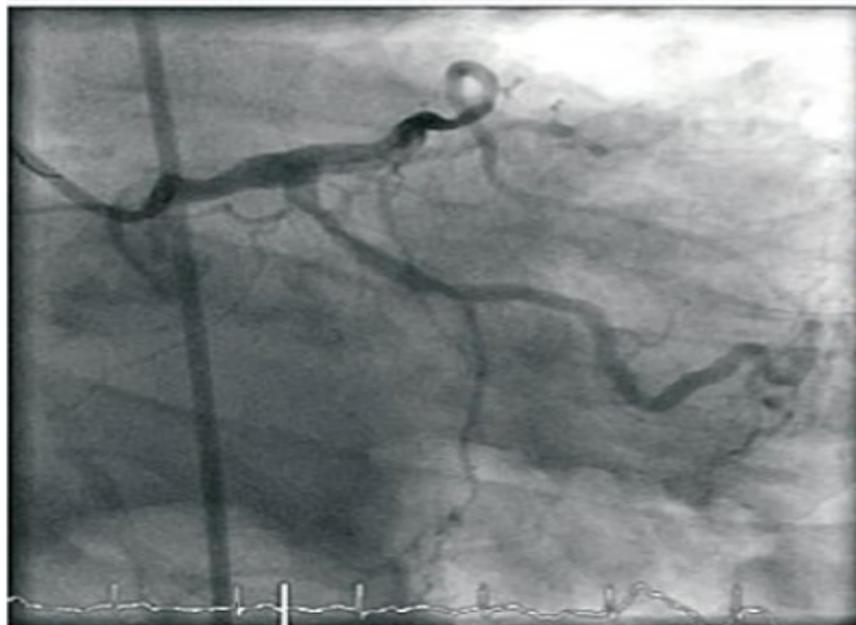
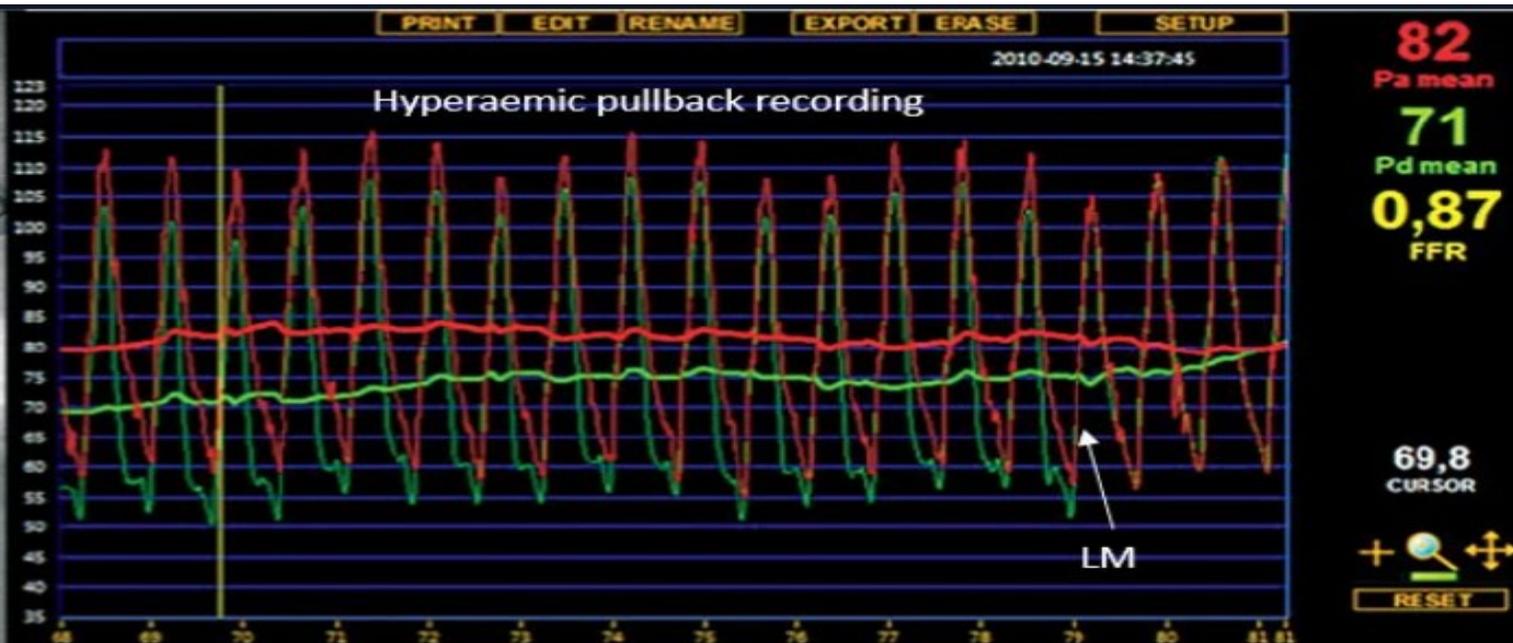
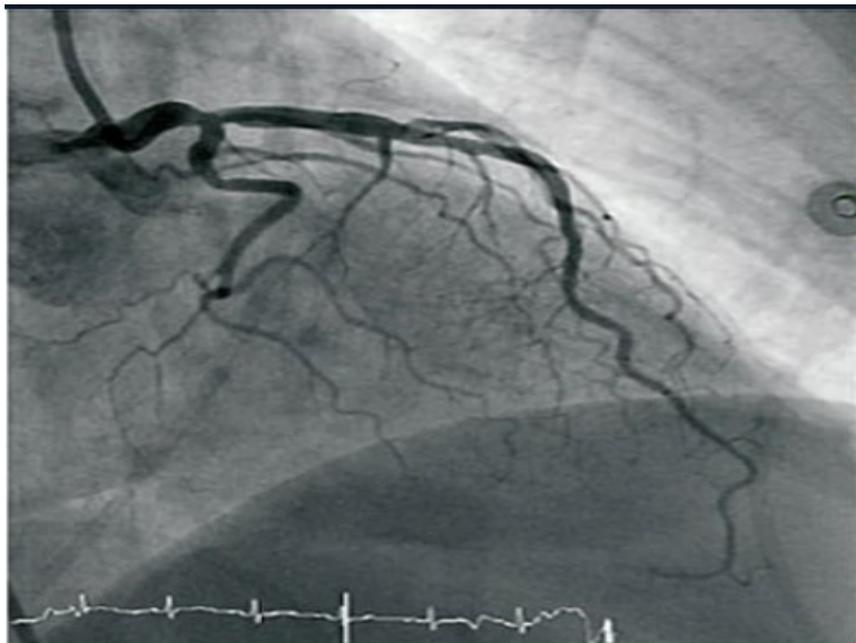
Curvas de sobrevida no estudo FAME, um marco. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de MACE em 1 ano, que foi o desfecho primário no estudo Reserva de Fluxo Fracionada versus Angiografia em Avaliação Multiarterial (FAME). O estudo internacional e multicêntrico FAME comparou a ICP guiada por angiografia com a ICP guiada por FFR em pacientes com doença arterial coronária multiarterial de forma randomizada. A ICP guiada por FFR reduziu significativamente o desfecho primário ($p = 0,02$) (referência 32). As diferenças persistiram em 2 anos e em 5 anos de acompanhamento (referência 54).





RESERVA DE FLUXO FRACIONADA NA ESTENOSE DO TRONCO PRINCIPAL ESQUERDO

- Vários estudos demonstraram que o FFR pode ser usado com segurança na estenose do tronco da coronária esquerda e que **a decisão de não operar na estenose do tronco da coronária esquerda com um FFR acima do limiar isquêmico é segura**. Além disso, as avaliações angiográficas de lesões do tronco da coronária esquerda com $FFR < 0,75$ não diferiram daquelas com $FFR > 0,75$, reforçando ainda mais a importância dos parâmetros fisiológicos em caso de dúvida. Portanto, **pacientes com estenose intermediária do tronco da coronária esquerda merecem avaliação fisiológica antes de tomar uma decisão cega sobre a necessidade de revascularização**.
- Além disso, as diretrizes da ESC recentemente publicadas sobre revascularização coronária afirmam que a **revascularização da doença do tronco da coronária esquerda é indicada (classe I nível A) se isquemia miocárdica tiver sido documentada de forma não invasiva, ou por $FFR < 0,80$ em estenose angiográfica do tronco da coronária esquerda com diâmetro de 50-90%**. Como a evidência não invasiva de isquemia frequentemente está ausente em casos de tronco de coronária esquerda, a FFR fornece ao cardiologista intervencionista informações cruciais para a tomada de decisões adequadas sobre a revascularização nesses pacientes





RESERVA DE FLUXO FRACIONADA E INFARTO DO MIOCÁRDIO

- Na fase aguda do infarto do miocárdio, o FFR não é confiável nem útil para avaliar as lesões causadoras e, nessa situação, o ECG supera qualquer outra investigação. **A partir de 5 dias após o infarto, o FFR pode ser usado regularmente para detectar isquemia residual da artéria relacionada ao infarto;**
- No estudo **COMPARE ACUTE**, após a ICPD da lesão culpada, os pacientes com IAMCST foram randomizados para tratamento conservador ou para revascularização imediata das outras artérias com base em FFR na mesma sessão. No estudo **DANAMI**, a revascularização com base em FFR foi realizada na mesma internação hospitalar. Ambos os estudos demonstraram claramente o benefício no desfecho da abordagem guiada por FFR para revascularização das lesões remanescentes.



CAIXA DE FOCO 2

Subconjuntos de lesões em que o FFR é aplicável

- Estenose intermediária da artéria coronária (gravidade angiográfica 50-90%)
- Doença de um único vaso
- Doença multiarterial
- Estenose do tronco da coronária esquerda
- Estenose ostial e do ramo lateral
- Estenose não culpada em síndromes coronárias agudas
- Estenoses sequenciais
- Doença coronária difusa

ARMADILHAS E LIMITAÇÕES DO FFR

- Durante a ICP primária para infarto agudo do miocárdio, a combinação dos sintomas, ECG e angiograma torna geralmente possível determinar a lesão culpada na maioria dos casos. Além disso, embolização de trombo, atordoamento miocárdico, disfunção microvascular isquêmica aguda e outros fatores tornam improvável atingir a vasodilatação microvascular completa. **Portanto, a medição do FFR da lesão culpada não faz sentido no contexto de IAMCST agudo.** Após alguns dias (geralmente 3 a 5 dias são considerados suficientes), o FFR pode ser aplicado como na prática de rotina;
- FFR pode ser aplicado de forma confiável na fase aguda durante a **ICP primária para avaliar a gravidade hemodinâmica de lesões remotas ou não culpadas;**
- As duas armadilhas mais importantes são a **hiperemia submáxima (subestimar a gravidade da estenose)** e as armadilhas relacionadas ao cateter-guia.



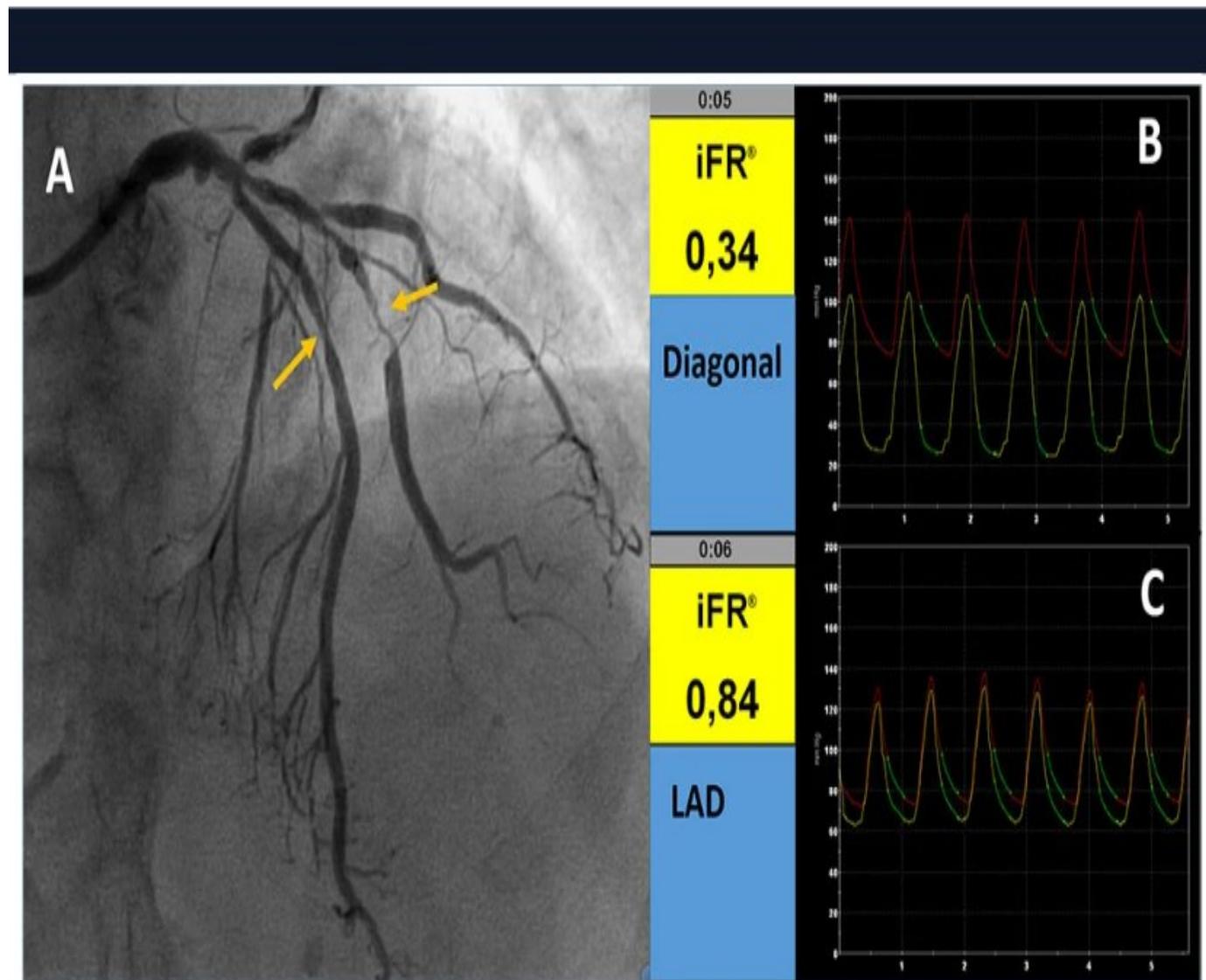
**TABELA 2****TABLE 2**

PHYSIOLOGICAL EXPLANATIONS
<ul style="list-style-type: none">• stenosis hemodynamically non significant despite angiographic appearance
<ul style="list-style-type: none">• small perfusion territory, old myocardial infarction, little viable tissue, small vessel
<ul style="list-style-type: none">• abundant collaterals
<ul style="list-style-type: none">• <i>severe microvascular disease (rarely affecting FFR)</i>
INTERPRETATION EXPLANATIONS
<ul style="list-style-type: none">• other culprit lesion
<ul style="list-style-type: none">• diffuse disease rather than focal stenosis <i>(make pull-back recording)</i>
<ul style="list-style-type: none">• chest pain of non-cardiac origin
TECHNICAL EXPLANATIONS
<ul style="list-style-type: none">• insufficient hyperaemia <i>(check system and solution; or use other stimulus)</i>
<ul style="list-style-type: none">• guiding catheter related pitfall <i>(deep engagement, small ostium, sideholes)</i>
<ul style="list-style-type: none">• electrical drift <i>(pull sensor back to ostium to check and equalize)</i>
ACTUAL FALSE NEGATIVE FFR
<ul style="list-style-type: none">• acute phase of ST elevation myocardial infarction
<ul style="list-style-type: none">• severe left ventricular hypertrophy
<ul style="list-style-type: none">• exercise-induced spasm

Razões para FFR não isquêmica apesar de uma estenose aparentemente estreita

IFR: *instantaneous wave-free ratio*

- Índices de pressão não hiperêmicos (IPNH), também conhecidos como índices de pressão em repouso, permitem a **avaliação do impacto funcional da estenose coronária usando fios-guia de pressão intracoronária sem a necessidade de administração de medicamentos dedicados**;
- fluxo coronário e o gradiente de pressão translesional;
- contribuição do atrito (F) e da separação ou turbulência (S) associada ao fluxo (Q) na geração de um gradiente de pressão translesional .



stenoses na DA e iFR diagonal (setas amarelas) no ramo diagonal (B) e DA (C), indicando o impacto funcional das duas estenoses. A linha verde

STUDY	DESIGN	SAMPLE SIZE (LESIONS)	IFR CUT-OFF FOR ISCHAEMIA	COMPARATOR CUT-OFF FOR ISCHAEMIA	CORREL (R)	SENS %	SPEC %	PPV %	NPV %	ACCURACY %	AUC	DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF IFR AND FFR VS ISCHAEMIA TEST
Clarify 2013	Prospective Multi-centre	51	<0.86	HSR >0.8mmHg/cm per second	-	86	95	86	95	86.7	0.93	iFR and FFR Equivalent
Van de Hoef 2014	Retrospective Multi-centre	85	<0.82	Combined MPS reversible perfusion defect AND HSR >0.8mmHg/cm per second	-	69.2	88.1	69.2	74.6	72.2	0.84	iFR and FFR Equivalent
Petraco 2014	Prospective Multi-centre	216	<0.89	CFVR <2	0.68	73	74	70	77	74	0.82	iFR Stronger association
Hwang 2017	Registry	115	<0.92*	¹³ N-ammonia PET derived CFR<2	0.553	72.5	75	69.8	77.4	73.9	0.762	iFR and FFR Equivalent
			<0.90 [†]	¹³ N-ammonia PET derived CFR<2	-	60.8	84.4	75.6	73	73.9	-	iFR and FFR Equivalent
Hwang 2017	Registry	115	<0.92*	¹³ N-ammonia PET derived RFR<0.75	0.595	71.7	71	62.2	79	71.3	0.771	iFR and FFR Equivalent
			<0.90 [#]	¹³ N-ammonia PET derived RFR<0.75	-	60.9	81.2	68.3	75.7	73	-	iFR and FFR Equivalent
Pacific trial substudy	Prospective	136 [‡]	<0.89	[¹⁵ O] H ₂ O PET derived MBF <2.3ml/min per gram	0.42	64	81	78	68	72	0.74	iFR and FFR Equivalent
				[¹⁵ O] H ₂ O PET derived MPR<2.5	0.33	66	75	66	76	71	0.71	iFR and FFR Equivalent
Pacific trial substudy	Prospective	320 [*]	<0.89	[¹⁵ O] H ₂ O PET derived MBF <2.3ml/min per gram	0.34	45	91	71	77	76	-	iFR and FFR Equivalent
				[¹⁵ O] H ₂ O PET derived MPR<2.5	0.26	48	88	60	81	76	-	iFR and FFR Equivalent

Figure key: Correl = correlation, Sens = sensitivity, Spec = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, HSR = Hyperaemic stenosis resistance, PET = positron emission tomography, CFR = coronary flow reserve, RFR = relative flow reserve, MBF = myocardial blood flow, MPR = myocardial perfusion reserve, DSE = dobutamine stress ECHO, CFVR = Coronary Flow Velocity Reserve. * = Study derived ischaemic cut-off by ROC analysis, [†] = previously established cut-off point. [‡]diseased vessels only defined as stenosis >30%, ^{*}=all vessels studied

Advantages of iFR

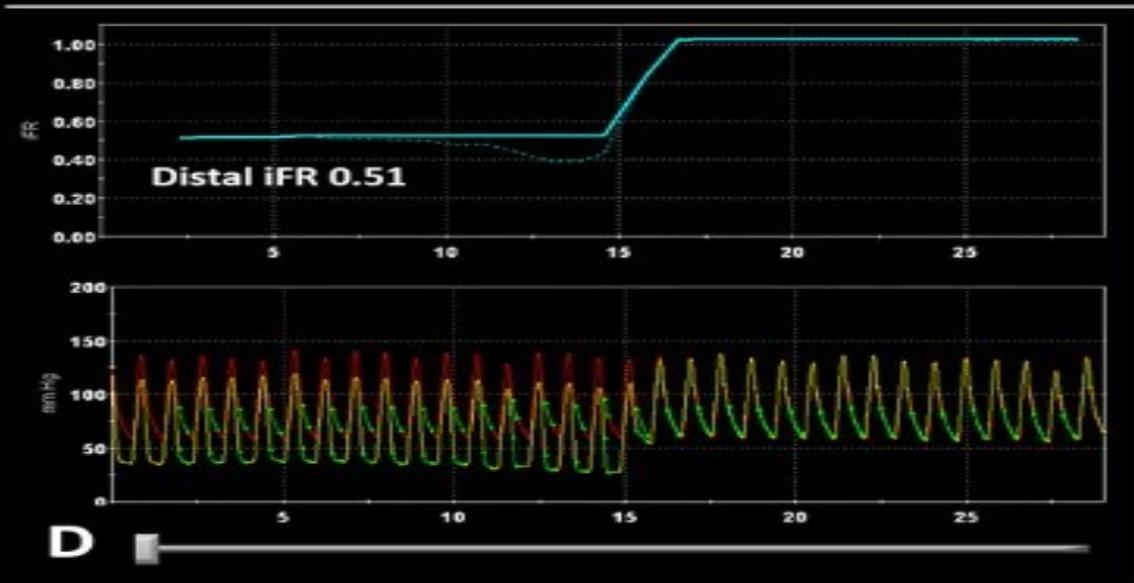
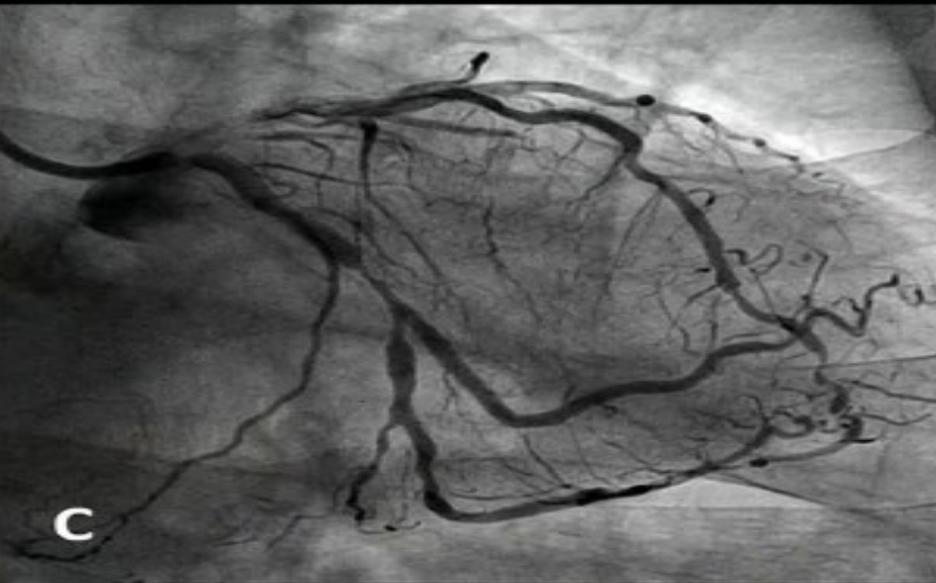
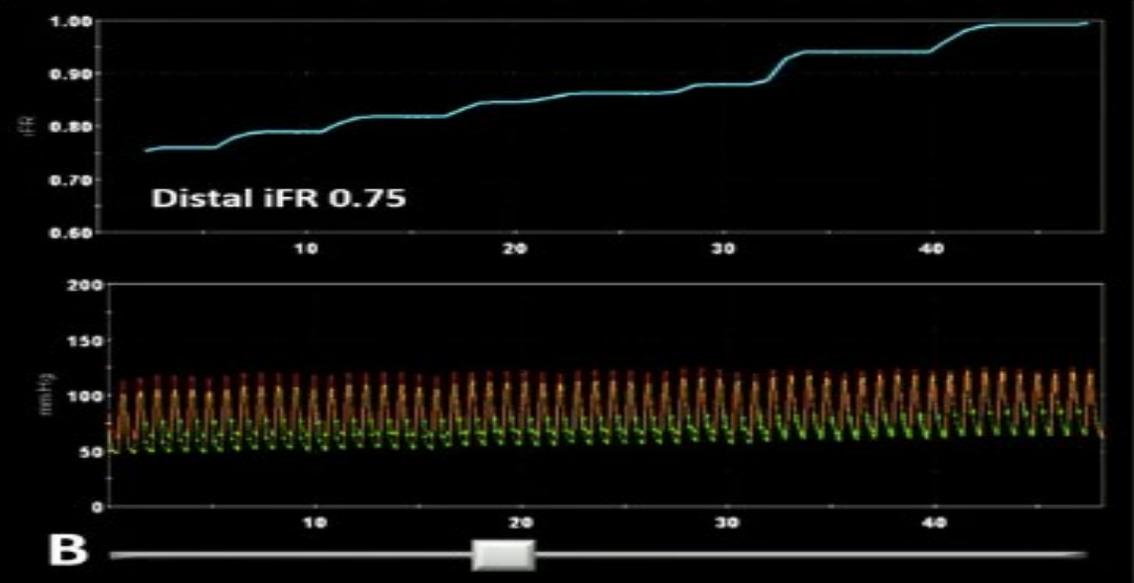
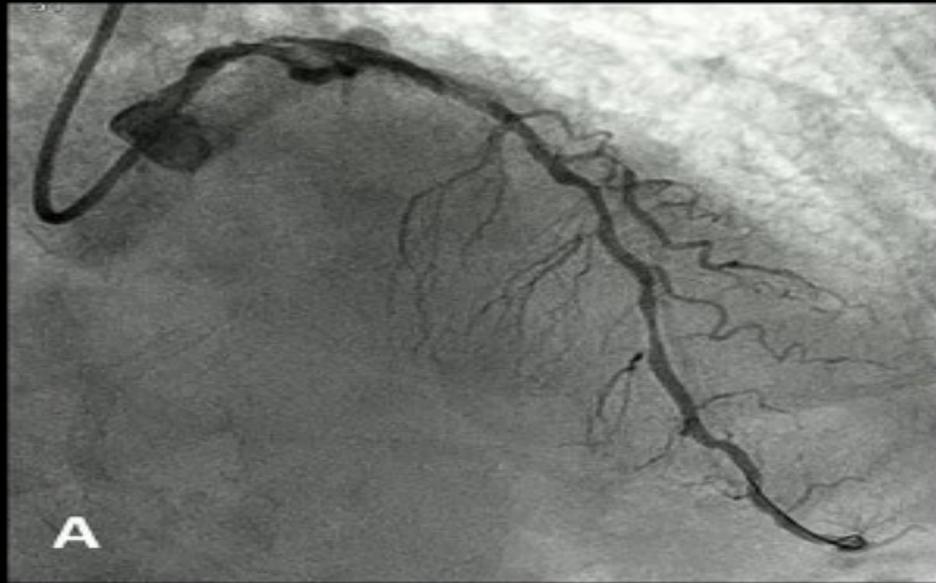
	ADVANTAGES
The patient	<ul style="list-style-type: none">• Obviates the need for hyperaemic agent improving patient comfort• Specific vascular access for hyperaemic agent not required• Reduces procedure time• Reduces the amount of stenting required
The Doctor	<ul style="list-style-type: none">• Non-hyperaemic physiological index with large randomised controlled trial data demonstrating its non inferiority to FFR• Reduces procedure time• Potential to reduce radiation dose due to shorter procedure time• Provides information on the physiological relevance of a stenosis in a more timely manner than FFR• Can interrogate multiple tandem lesions in the same vessel during a single pullback• Can interrogate multiple vessels without excessively prolonging the procedure• Integrated systems can predict the physiological outcome of stenting using 'virtual stenting' software• Integrated systems can aid in choosing stent length
The Health Care System	<ul style="list-style-type: none">• Reduces procedure time• More efficient use of catheterisation laboratory time• Obviates need for hyperaemic agent reducing cost• Reduces the need for stenting reducing cost

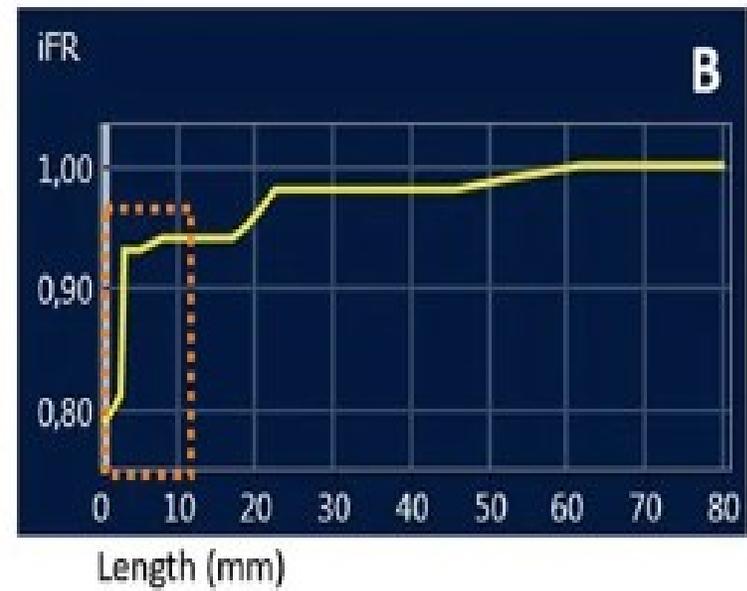
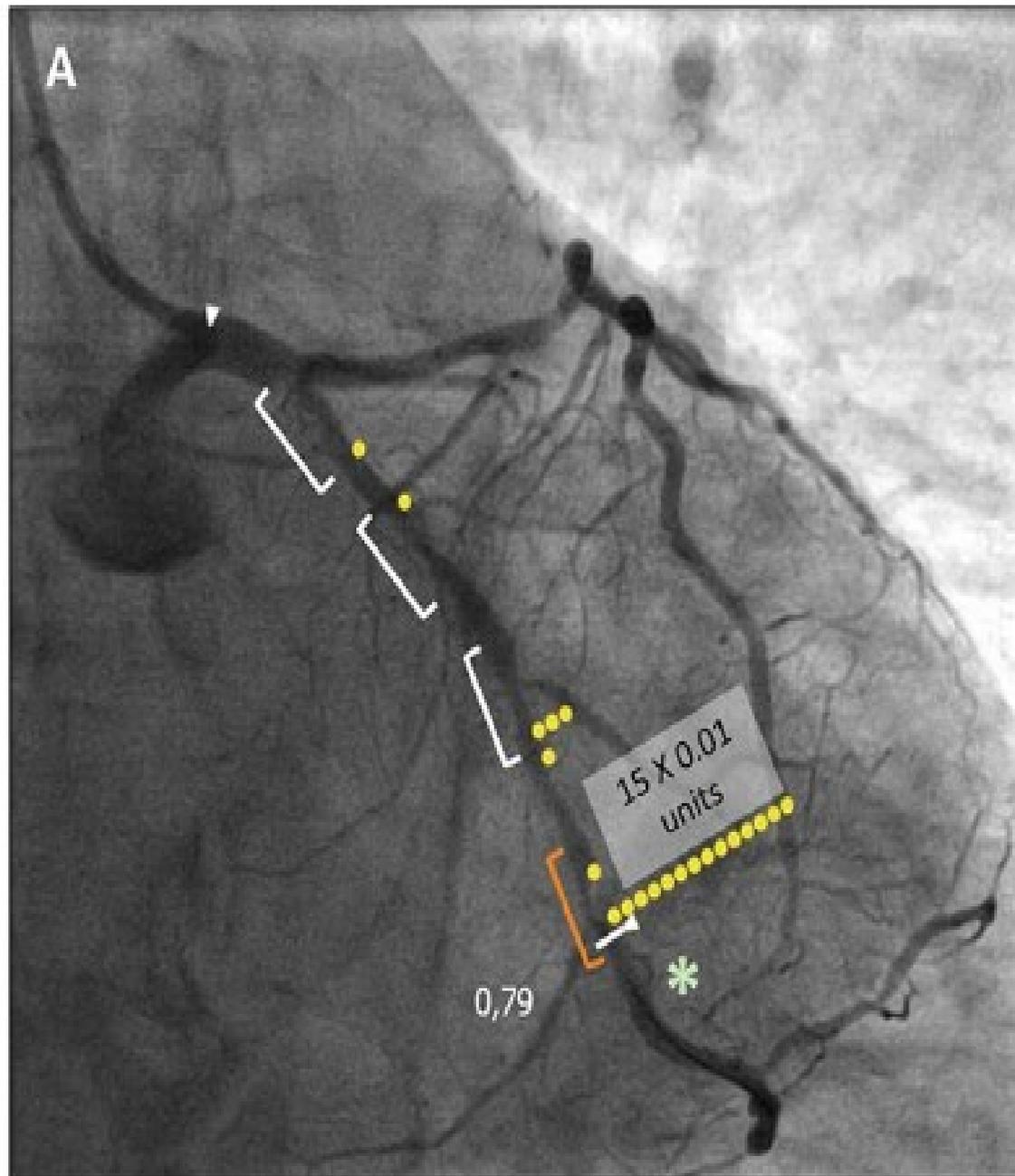


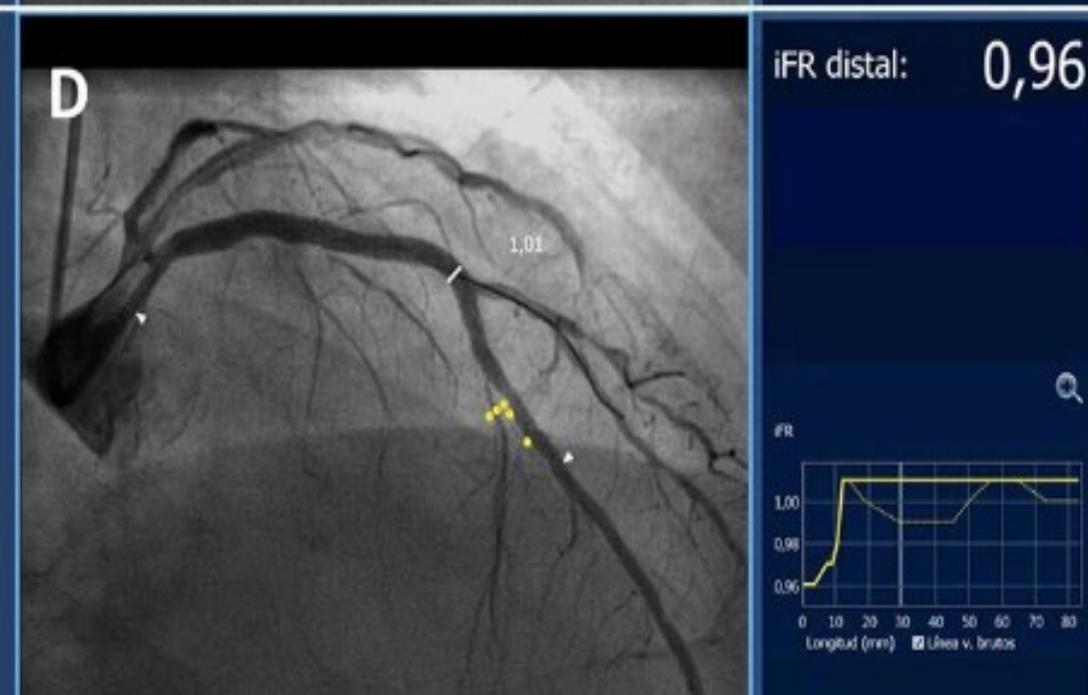
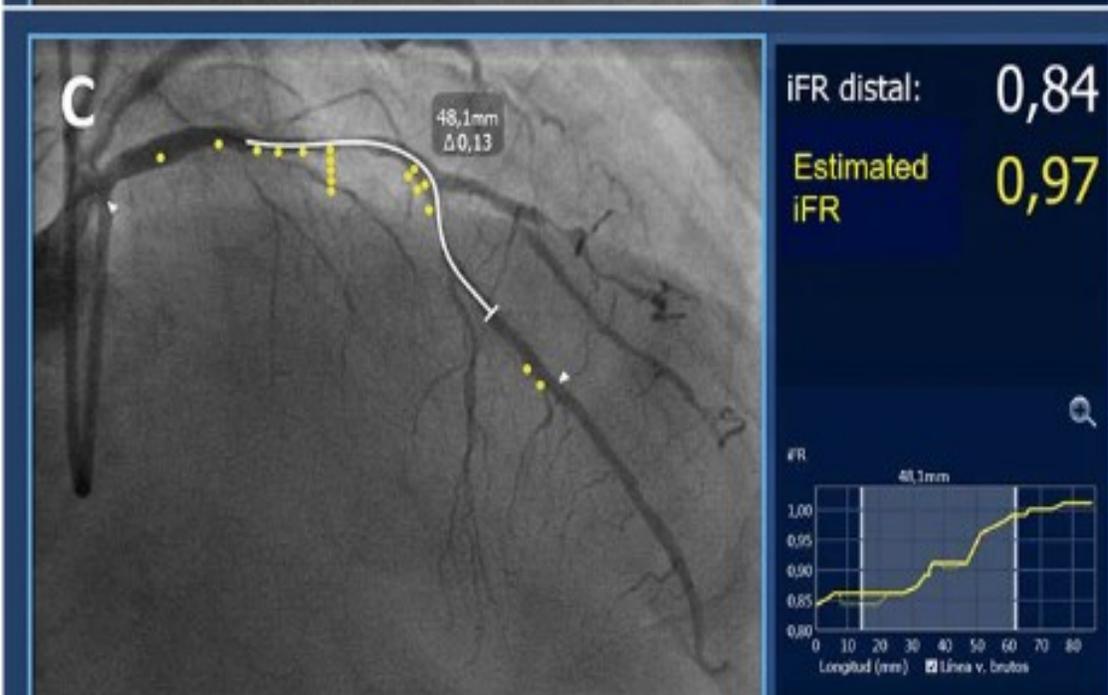
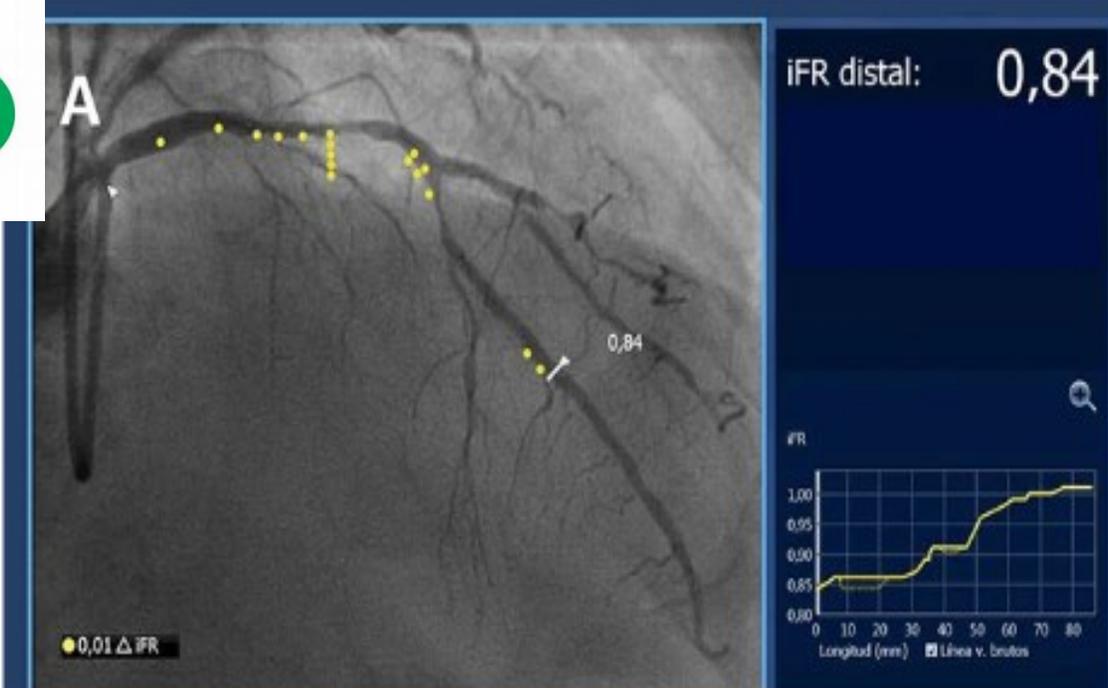
CAIXA DE FOCO 3

Dados de ensaios clínicos que apoiam o uso de iFR

- O DEFINE-FLAIR foi um estudo prospectivo, multicêntrico, internacional e duplo-cego, no qual 2.492 pacientes com lesões arteriais coronárias de gravidade intermediária foram randomizados 1:1 para serem submetidos à revascularização coronária guiada por iFR ou FFR.
- O iFR SWEDEHEART foi um ensaio clínico aberto, multicêntrico, baseado em registro e randomizado, no qual 2.037 pacientes com estenoses coronárias intermediárias foram randomizados 1:1 para revascularização guiada por iFR ou FFR.
- Ambos os estudos demonstraram que o iFR não foi inferior ao FFR para orientar a revascularização com resultados semelhantes em ambos os grupos em um ano.
- Em ambos os estudos, houve menor ocorrência de sintomas durante o procedimento no grupo iFR. O estudo DEFINE-FLAIR também demonstrou um tempo de procedimento menor com iFR.
- A análise conjunta de ambos os estudos demonstrou que uma proporção significativamente maior de pacientes foi adiada na estratégia guiada por iFR do que na estratégia guiada por FFR.









OBRIGADO!