



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SOFIA DE MELO CLEMENTE PIMENTEL

***Revascularização de Lesões Coronárias Guiada por
Fractional Flow Reserve e Instantaneous Wave-Free Ratio:
Avaliação durante um Ano de Seguimento***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES

DR. LUÍS PEDRO CANDAL LEITE

ABRIL/2019

**REVASCULARIZAÇÃO DE LESÕES CORONÁRIAS GUIADA POR
FRACTIONAL FLOW RESERVE E INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO:
AVALIAÇÃO DURANTE UM ANO DE SEGUIMENTO**

Sofia de Melo Clemente Pimentel¹

Dr. Luís Pedro Candal Leite^{1,2}

Professor Doutor Lino Manuel Martins Gonçalves^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor correspondente:

Professor Doutor Lino Manuel Martins Gonçalves: lgoncalv@ci.uc.pt - Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra, Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561, Coimbra

RESUMO

Introdução: A revascularização coronária guiada por *fractional flow reserve* (FFR) associa-se a melhores *outcomes* clínicos a longo prazo que a orientada somente por angiografia coronária. A fiabilidade do mais recente *instantaneous wave-free ratio* (iFR) na prática clínica mantém-se sob debate científico, pelo que se pretendeu averiguar se oferece benefícios clínicos semelhantes ao FFR.

Métodos: Estudou-se uma coorte de 269 doentes coronários com indicação para avaliação funcional por FFR ou iFR. O *endpoint* primário correspondeu à ocorrência, durante um ano de seguimento, de um conjunto de eventos cardíacos major adversos (MACE) composto por mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não mortal e revascularização coronária não programada. Como hipótese nula, considerou-se a equivalência do risco de ocorrência de MACE entre as duas técnicas nesse período de tempo.

Resultados: Ao fim de um ano de seguimento, eventos do *endpoint* primário ocorreram em 7 doentes (5,93%) no grupo iFR e noutros 7 (4,64%) no grupo FFR, com $P = 0,64$ (*hazard ratio*: 0,77; IC 95%: 0,27 a 2,21; $P = 0,63$). A incidência de cada uma das componentes de MACE não diferiu significativamente entre os dois grupos. A mortalidade cardiovascular foi a componente com maior ocorrência em ambos os grupos.

Discussão e conclusão: A revascularização coronária guiada por iFR mostrou-se equivalente à orientada por FFR, no que respeita o risco de incidência de MACE ao longo de um ano de seguimento. O estudo fisiológico coronário com recurso ao FFR resulta num benefício clínico que pode também ser atingido com o iFR.

PALAVRAS-CHAVE: *Fractional flow reserve, myocardial; Instantaneous wave-free ratio;* Estenose coronária; Revascularização miocárdica; Síndrome coronária aguda

ABSTRACT

Background: Coronary revascularization guided by fractional flow reserve (FFR) has been associated with better clinical outcomes in the long term than by coronary angiography alone. The reliability of the more recent instantaneous wave-free ratio (iFR) in clinical practice remains under scientific debate, so we sought to ascertain whether it offers clinical benefits similar to FFR.

Methods: We studied a cohort of 269 coronary patients with indication for functional evaluation by FFR or iFR. The primary endpoint was the occurrence, during a one-year follow-up, of a set of major adverse cardiac events (MACE), composed of cardiovascular mortality, non-fatal acute myocardial infarction and unplanned coronary revascularization. The null hypothesis was the equivalence of the risk of occurrence of MACE among the two techniques during this period of time.

Results: At the end of the follow-up, primary endpoint events had occurred in 7 patients both in the iFR (5.93%) and FFR (4.64%) groups, with $P = 0.64$ (hazard ratio: 0.77; CI 95%: 0.27 to 2.21; $P = 0.63$). The incidence of each component of MACE did not differ significantly between the two groups. Cardiovascular mortality was the component with the highest occurrence in both groups.

Discussion and conclusion: IFR-guided coronary revascularization was equivalent to FFR-guided revascularization in terms of the risk of MACE incidence in a one-year follow-up. Coronary physiologic evaluation by FFR results in a clinical benefit that can also be achieved with iFR.

KEYWORDS: Fractional flow reserve, myocardial; Instantaneous wave-free ratio; Coronary stenosis; Myocardial revascularization; Acute coronary syndrome

ÍNDICE

Índice de figuras	V
Índice de tabelas	VI
Índice de abreviaturas	VII
Introdução	1
Métodos e procedimentos	3
1. Desenho do estudo	3
2. Seleção dos participantes	3
3. Recolha de dados	3
4. Análise de dados	4
Resultados	5
1. Caracterização da população e procedimento	5
2. <i>Endpoints</i>	8
Discussão e conclusão	11
Referências bibliográficas	15

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Distribuição do tipo de estudo funcional realizado por doente (FFR, iFR). 5
- Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier para o *endpoint* primário. Representam a probabilidade de sobrevivência cumulativa de MACE (mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e revascularização não programada) em 12 meses após o cateterismo. A figura 2B demonstra a mesma informação que 2A num eixo y ampliado. 9
- Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier para o *endpoint* primário. Representa a probabilidade de risco cumulativo de MACE (mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e revascularização não programada) em 12 meses após o cateterismo. 10

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes.	5
Tabela II. Características do cateterismo.	7
Tabela III. <i>Endpoints</i> aos 12 meses de seguimento.	9

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CABG	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
EACTS	<i>European Association for Cardiothoracic Surgery</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FFR	<i>Fractional flow reserve</i>
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção coronária percutânea
iFR	<i>Instantaneous wave-free ratio</i>
MACE	Eventos cardíacos major adversos
N	Número de casos
P	Valor de significância
SCA	Síndrome coronária aguda
UCIC	Unidade de Cuidados Intensivos Coronários

INTRODUÇÃO

Na doença coronária, é de extrema importância selecionar adequadamente as estenoses coronárias com indicação para revascularização. A revascularização de lesões com impacto hemodinâmico significativo está associada a uma melhoria dos sintomas cardiovasculares e do prognóstico a longo prazo. [1-3] Por outro lado, lesões não significativas estão associadas a um baixo risco de indução de isquemia, pelo que o procedimento pode ser diferido, [1-5] podendo a sua realização inclusivamente ser prejudicial. [1]

A introdução do conceito de *fractional flow reserve* (FFR) [6] revolucionou a cardiologia de intervenção, atribuindo ao estudo fisiológico coronário um papel de crescente relevância na abordagem à doença coronária. O FFR expressa o fluxo sanguíneo máximo numa artéria estenótica como uma fração do fluxo máximo normal. [1] Na prática, o seu valor baseia-se na relação linear entre o fluxo coronário e a pressão de perfusão durante uma vasodilatação máxima, onde a resistência microvascular coronária é mínima e constante. [7-9] O cálculo do FFR resume-se, assim, à razão entre a pressão média distal e a proximal (aórtica) relativamente a uma estenose, durante um estado de máxima hiperémia induzida por um agente vasodilatador. [10]

O potencial do FFR enquanto ferramenta de decisão clínica tem sido evidenciado em grandes ensaios clínicos randomizados. Demonstrou-se o benefício clínico a longo termo em diferir [1,4,5] ou proceder [3] à intervenção coronária percutânea (ICP) consoante a tradução funcional de uma lesão coronária estenótica; foi também comprovada a superioridade do FFR sobre a angiografia coronária na orientação da ICP. [2,11] Estes estudos sublinharam a importância do significado funcional da lesão na revascularização coronária, desvalorizando a abordagem puramente anatómica oferecida pela angiografia coronária.

Mais recentemente, o *instantaneous wave-free ratio* (iFR) foi introduzido como um meio diagnóstico mais simples na avaliação da severidade de lesões coronárias, pois não necessita de indução hiperémica. [9,10,12] É calculado através da medição, num único ciclo cardíaco, do gradiente de pressões transestenótico durante uma fase específica da diástole (período *wave-free*); nesta etapa, a resistência microvascular é constante e mínima. [8,9,12] Ao dispensar agentes vasodilatadores, o iFR possibilita maior tolerância ao cateterismo por parte dos doentes, menores custos e redução do tempo de procedimento. [7,9,10,12] Ademais, permite que doentes com contraindicações ao uso destas substâncias (como sejam a asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipotensão e bradicardia) possam beneficiar do estudo fisiológico coronário. [9,13]

Tem sido demonstrada uma correlação diagnóstica semelhante entre o iFR e o FFR na avaliação da isquémia coronária. [9,12,14,15] Inclusivamente, dois ensaios clínicos randomizados reportam concordantemente a não inferioridade da revascularização guiada por iFR quando comparado com o FFR, em termos de *outcomes* clínicos no período de um ano. [16,17]

A crescente coleção de evidências em favor do FFR e iFR assegurou-lhes uma recomendação formal de classe A e nível 1 pela *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Association for Cardiothoracic Surgery* (EACTS): estão recomendados na avaliação da relevância hemodinâmica de lesões de gravidade intermédia (estenoses de 40% a 90%), para orientação de revascularização em doentes coronários estáveis e sem informação prévia de isquémia. [18]

Todavia, é um facto que existem algumas diferenças nos resultados diagnósticos obtidos por estas técnicas, restando saber se comportam relevância clínica. Neste sentido, a fiabilidade do iFR na prática clínica mantém-se sob debate científico, sendo ainda escassos os dados conclusivos no que respeita a análise e confrontação dos *outcomes* da revascularização coronária guiada pelas duas técnicas. Neste estudo, pretende-se comparar a eficácia e segurança a longo termo do FFR e iFR como estratégias de orientação da revascularização em estenoses coronárias.

MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

1. Desenho do estudo

O presente tratou-se de um estudo observacional retrospectivo unicêntrico. Teve como objetivo comparar a eficácia e segurança do FFR e iFR enquanto estratégias de orientação da revascularização em estenoses coronárias. Para tal, foram investigados, no período de um ano, os *outcomes* clínicos de uma coorte de doentes submetidos a estudo funcional coronário.

Todos os dados utilizados encontravam-se patentes numa base de dados anonimizada, estando asseguradas a confidencialidade e proteção dos dados dos doentes.

2. Seleção dos participantes

Foram incluídos no estudo os doentes submetidos a FFR ou iFR no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), de doze de outubro de 2013 a oito de fevereiro de 2018, inclusive. Doentes avaliados com recurso a ambas as técnicas foram excluídos. Foram igualmente excluídos os doentes que, embora presentes na base de dados de onde provém a informação deste estudo, não tinham registo de dados.

3. Recolha de dados

Os parâmetros analisados neste estudo contemplaram características demográficas e clínicas da população, características do cateterismo-índice (nomeadamente as medições dos valores do FFR e iFR) e dados sobre o seguimento clínico. As informações foram colhidas de uma base de dados da Unidade de Cuidados Intensivos Coronários (UCIC) do Serviço de Cardiologia do CHUC, a qual continha o registo dos doentes que realizaram FFR e/ou iFR desde doze de outubro de 2013 a oito de fevereiro de 2018, inclusive. Estas informações, por sua vez, foram obtidas por profissionais de saúde a partir de duas plataformas informáticas do CHUC: CardioBase® e Sistema Integrado de Gestão de Doentes. Na primeira, consultaram-se os relatórios de cateterismo e as notas do respetivo internamento na UCIC; na segunda, os registos de episódios de urgência, consultas e cartas de alta posteriores ao cateterismo-índice.

O FFR foi determinado com o sistema Abbott/St. Jude Medical (Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) sob máxima hiperémia induzida por administração de adenosina endovenosa na dose de 140 µg/kg/min; o iFR, através do sistema Philips Volcano (Eindhoven, Holanda). A decisão de proceder a uma ou outra técnicas ficou ao critério do intervencionista. O acesso foi realizado por via femoral ou radial. Uma lesão coronária foi considerada como

funcionalmente significativa e, por conseguinte, indicada à revascularização se FFR \leq 0,80 [2,3] ou iFR $<$ 0,90. [12,14]

Todos os doentes foram submetidos a um seguimento de um ano após a realização do cateterismo-índice. O *endpoint* primário correspondeu à ocorrência, durante um ano de seguimento, de um conjunto de eventos cardíacos major adversos (MACE) composto por mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não mortal e revascularização coronária não programada. O *endpoint* secundário consistiu na discriminação de cada uma das componentes do *endpoint* primário. Toda a mortalidade foi tida como cardiovascular exceto nos casos em que uma razão não cardiovascular foi inequivocamente apontada. O enfarte agudo do miocárdio foi definido conforme a quarta definição universal de enfarte do miocárdio da ESC/EACTS. [19] A revascularização coronária não programada foi assim considerada se a sua realização não estava prevista após o cateterismo-índice.

4. Análise de dados

Estabeleceu-se como hipótese nula a equivalência, entre o iFR e FFR, do risco de ocorrência de MACE numa coorte submetida a revascularização coronária guiada por estas técnicas, no período de um ano de seguimento.

A coorte foi dividida nos grupos FFR e iFR. As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão e comparadas entre os grupos com o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes; a hipótese de normalidade das distribuições foi avaliada recorrendo ao teste Shapiro–Wilk. As variáveis qualitativas expressam-se em frequência absoluta e percentagem e as suas proporções foram comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado.

A análise do *endpoint* primário e secundário entre os grupos consistiu na aplicação do teste do qui-quadrado para a comparação das proporções. Foi ainda utilizado o método Kaplan-Meier e teste *log-rank* para, respetivamente, estimar a ocorrência de eventos adversos ao longo do período de seguimento e comparar as distribuições de sobrevivência. Uma avaliação multivariada com recurso ao modelo de regressão de Cox foi efetuada para a determinação do *hazard ratio* entre os dois grupos (a validade da proporcionalidade dos riscos foi testada recorrendo aos resíduos de Schoenfeld).

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de significância (*P*) bicaudal inferior a 0,05. Para todas as análises, apresentaram-se intervalos de confiança de 95%. O estudo estatístico foi realizado recorrendo ao programa SPSS®, versão 24.0 (SPSS/IBM, Armonk, Nova Iorque).

RESULTADOS

1. Caracterização da população e procedimento

De doze de outubro de 2013 a oito de fevereiro de 2018, 269 doentes foram submetidos a estudo coronário fisiológico. A média de idades foi de $64,8 \pm 11,2$ anos e 78,4% eram homens; 47,2% dos doentes possuía doença coronária estável e 36,8% já haviam sofrido pelo menos um episódio de síndrome coronária aguda no passado. Destes doentes, 151 foram avaliados por FFR (56,1%) e 118 por iFR (43,9%) (Figura 1). As características demográficas e clínicas da coorte encontram-se na Tabela I.

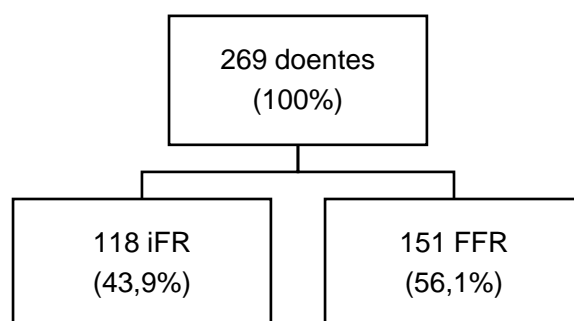


Figura 1. Distribuição do tipo de estudo funcional realizado por doente (FFR, iFR).

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes. *

Variável	Grupo iFR (N=118)	Grupo FFR (N=151)	Valor P †
Idade – anos	65,0±11,0	64,7±11,0	0,67
Sexo – nº (%)			
Feminino	28 (23,7)	30 (19,9)	
Masculino	90 (76,3)	121 (80,1)	
Indicação para cateterismo – nº (%) ‡			
Angina estável	50 (42,4)	73 (48,3)	0,33
Síndrome coronária aguda	36 (30,5)	47 (31,1)	0,91
Desconhecida / outro motivo	33 (28,0)	31 (20,5)	0,16

Tabela I. (continuação)

Variável	Grupo iFR (N=118)	Grupo FFR (N=151)	Valor P †
Índice de massa corporal – Kg/m ²	27,8±4,4	28,2±3,7	0,22
Creatinina – mg/dL	1,1±0,7	1,2±1,1	0,08
Diabetes <i>mellitus</i> – n ^o (%)	45 (38,1)	48 (31,8)	0,28
Hipertensão arterial – n ^o (%)	98 (83,1)	119 (78,8)	0,38
Hábitos tabágicos – n ^o (%)			
Fumador	32 (27,1)	52 (34,4)	0,20
Nunca fumou/ex-fumador	86 (72,9)	99 (65,6)	
Dislipidemia – n ^o (%)	99 (83,9)	133 (88,1)	0,32
Síndrome coronária aguda prévia – n ^o (%)	36 (30,5)	63 (41,7)	0,06
PCI e/ou CABG prévios – n ^o (%)	44 (37,3)	60 (39,7)	0,68
Doença cardíaca prévia – n ^o (%)	46 (39,0)	28 (18,5)	< 0,01
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo			
Preservada – n ^o (%)	40 (56,3)	90 (72,6)	
Disfunção ligeira – n ^o (%)	12 (16,9)	16 (12,9)	
Disfunção moderada – n ^o (%)	14 (19,7)	13 (10,5)	
Disfunção severa – n ^o (%)	5 (7,0)	5 (4,0)	
Média – %	49,2±13,0	52,0±11,0	0,15

* Os valores das variáveis contínuas apresentam-se como média ± desvio-padrão; foi rejeitada a normalidade das suas distribuições com o teste de Shapiro-Wilk; os casos com dados omissos foram excluídos da análise da respetiva variável. Nas variáveis qualitativas, as percentagens podem não totalizar o valor 100 devido ao arredondamento. FFR significa *fractional flow reserve*, iFR *instantaneous wave-free ratio*, ICP intervenção coronária percutânea e CABG cirurgia de revascularização do miocárdio.

† Os valores de *P* que comparam as distribuições das variáveis quantitativas foram calculados por meio do teste U de Mann-Whitney; os que comparam as variáveis qualitativas, com recurso a um teste de proporções.

‡ Nos doentes em contexto de enfarte agudo do miocárdio (componente da síndrome coronária aguda), foram avaliadas apenas as lesões *non-culprit* após ICP da lesão *culprit*. O tempo desde os eventos até ao cateterismo variou de poucos minutos a poucos dias.

As características do cateterismo dos grupos FFR e iFR apresentam-se na Tabela II. Foram avaliadas 346 lesões coronárias, 194 por FFR e 152 por iFR. A média das medições foi de $0,84\pm 0,08$ e $0,90\pm 0,10$, respetivamente. No grupo iFR, 47 (30,9%) estenoses eram hemodinamicamente importantes, comparando com as 56 (28,9%) no grupo FFR ($P = 0,19$). Procedeu-se a revascularização coronária em 33 (28,0%) doentes estudados por iFR e em 52 (34,4%) por FFR ($P = 0,26$).

Tabela II. Características do cateterismo. *

Variável	Grupo iFR (N=118)	Grupo FFR (N=151)	Valor P †
Total de lesões avaliadas ‡	152	194	
Total de lesões avaliadas por doente	$1,29\pm 0,49$	$1,28\pm 0,50$	0,92
Tipo de vaso avaliado – nº (% do total de vasos avaliados)			
Tronco comum	1 (0,7)	3 (1,5)	0,44
Artéria descendente anterior esquerda	76 (50)	117 (60,3)	0,02
Tronco comum e artéria descendente anterior esquerda §	3 (2,0)	2 (1,0)	0,46
Artéria circunflexa esquerda	35 (23,0)	35 (18,0)	0,23
Tronco comum e artéria circunflexa esquerda §	2 (1,3)	1 (0,5)	0,42
Artéria coronária direita	35 (23,0)	36 (18,6)	0,28
Doença multivaso – nº de doentes (%)	56 (47,5)	77 (51,0)	0,57
Média iFR	$0,90\pm 0,10$	NA	
Média FFR	NA	$0,84\pm 0,08$	
Lesões hemodinamicamente significativas – nº (% do total de vasos avaliados) ¶	47 (30,9)	56 (28,9)	0,19
Doentes submetidos a revascularização – nº (%)	33 (28,0)	52 (34,4)	0,26
Total de vasos revascularizados – nº (%)			
Tronco comum	1 (0,7)	1 (0,5)	0,86
Artéria descendente anterior esquerda	22 (14,5)	45 (23,2)	0,04
Tronco comum e artéria descendente anterior esquerda §	0 (0)	1 (0,5)	0,38
Artéria circunflexa esquerda	9 (5,9)	3 (1,5)	0,03
Tronco comum e artéria circunflexa esquerda §	0 (0)	0 (0)	1
Artéria coronária direita	5 (3,3)	5 (2,6)	0,69

Tabela II. (continuação)

Variável	Grupo iFR (N=118)	Grupo FFR (N=151)	Valor P †
Tempo de procedimento – minutos #			
Mediana	47	50	
Amplitude interquartil	25	27	

* Os valores das variáveis contínuas apresentam-se como média \pm desvio-padrão; foi rejeitada a normalidade das suas distribuições com o teste de Shapiro-Wilk; os casos com dados omissos foram excluídos da análise da respetiva variável. Nas variáveis qualitativas, as percentagens podem não totalizar o valor 100 devido ao arredondamento. FFR significa *fractional flow reserve*, iFR *instantaneous wave-free ratio* e NA não aplicável.

† Os valores de *P* que comparam as distribuições das variáveis quantitativas foram calculados com o teste U de Mann-Whitney; os que comparam as variáveis qualitativas, com recurso a um teste de proporções.

‡ Nos doentes em contexto de enfarte agudo do miocárdio, foram avaliadas apenas as lesões *nonculprit*. O tempo desde os eventos até ao cateterismo variou de poucos minutos a poucos dias.

§ A lesão coronária estendia-se a ambas as artérias.

¶ Foram consideradas hemodinamicamente significativas as lesões com iFR <0,89 ou FFR \leq 0,80.

|| A revascularização teve lugar no momento do cateterismo ou foi programada a breve trecho após o cateterismo (eletiva).

Os dados sobre o tempo de procedimento estavam disponíveis apenas em 218 doentes.

2. Endpoints

Ao fim de um ano de seguimento, eventos do *endpoint* primário (MACE) ocorreram em 7 doentes (5,93%) no grupo iFR e noutros 7 (4,64%) no grupo FFR, com $P = 0.64$ (*hazard ratio*: 0,77; IC 95%: 0,27 a 2,21; $P = 0,63$) (Tabela III). Tendo sido verificada a proporcionalidade dos riscos, o *hazard ratio* foi de 0,77, com IC 95% de 0,27 a 2,21 ($P = 0,63$). As respetivas curvas de Kaplan-Meier estão representadas na Figura 2. O número de ocorrências de cada uma das componentes de MACE não diferiu significativamente entre os dois grupos, não se verificando uma diferença estatisticamente significativa no cálculo do *hazard ratio*. De notar que a mortalidade cardiovascular foi a componente com maior incidência em ambos os grupos.

Tabela III. Endpoints aos 12 meses de seguimento. *

Variável	Grupo iFR (N=118) nº (%)	Grupo FFR (N=151) nº (%)	Valor P	Hazard ratio (IC 95%)	Valor P
Endpoint primário: MACE	7 (5,93)	7 (4,64)	0,64	0,77 (0,27 a 2,21)	0,63
Endpoints secundários					
Mortalidade cardiovascular	3 (2,54)	5 (3,31)	0,71	1,29 (0,31 a 5,41)	0,73
Enfarte agudo do miocárdio não mortal	2 (1,69)	3 (2,00)	0,86	1,15 (0,19 a 6,86)	0,88
Revascularização coronária não programada	1 (0,85)	1 (0,66)	0,86	0,77 (0,05 a 12,34)	0,85

* O teste *log-rank* validou a semelhança estatística das distribuições de sobrevivência dos grupos FFR e iFR para todas as variáveis dos *endpoints*. Foi verificada a proporcionalidade dos riscos dos resíduos de Schoenfeld entre a variável dos grupos FFR e iFR e as variáveis dos *endpoints* estudados. MACE significa eventos cardíacos major adversos.

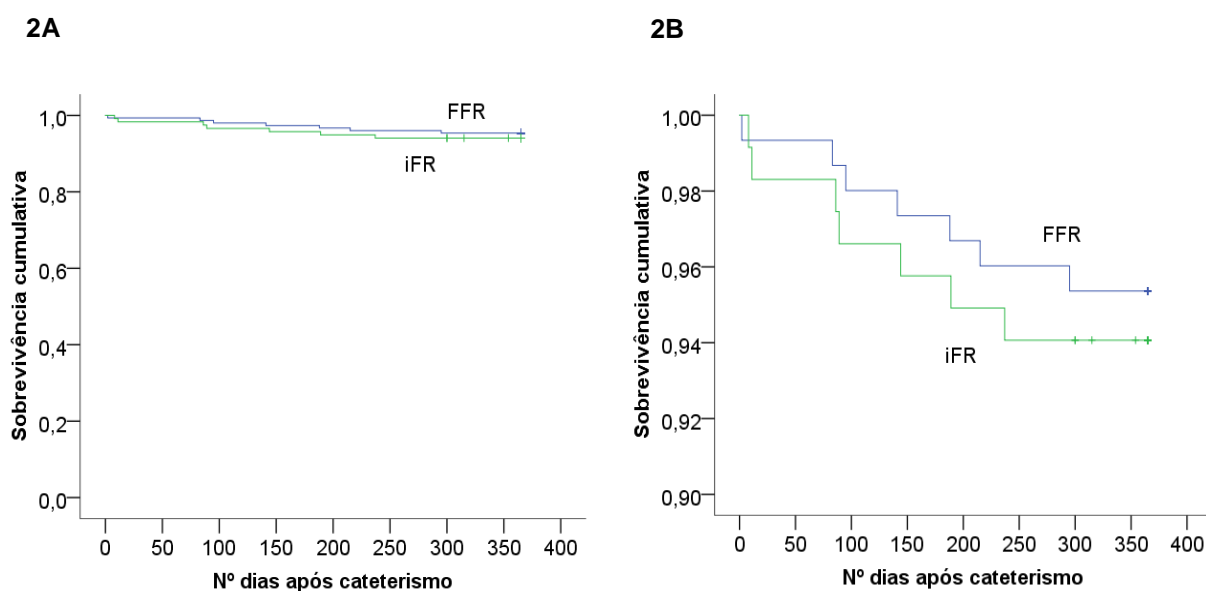


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para o *endpoint* primário. Representam a probabilidade de sobrevivência cumulativa de MACE (mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e revascularização não programada) em 12 meses após o cateterismo. A figura 2B demonstra a mesma informação que 2A num eixo y ampliado.

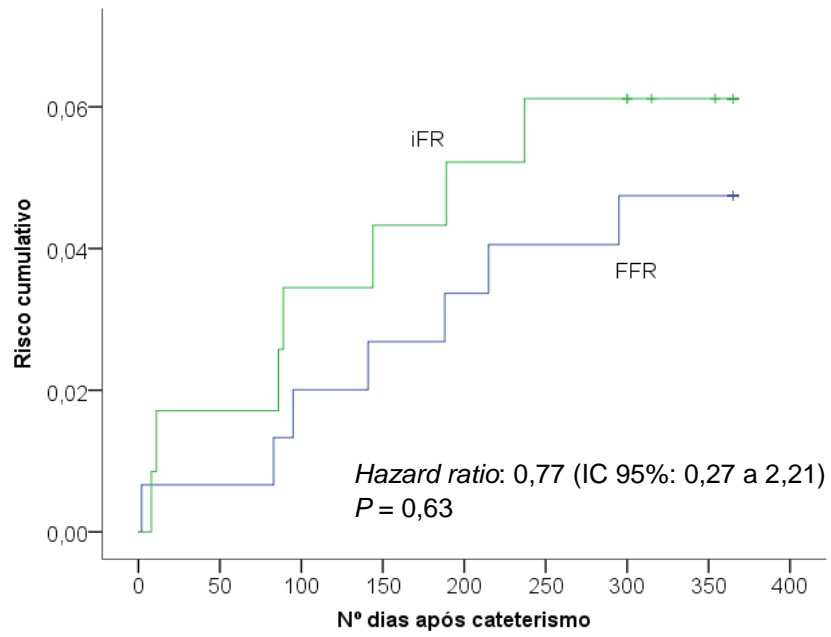


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para o *endpoint* primário. Representa a probabilidade de risco cumulativo de MACE (mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e revascularização não programada) em 12 meses após o cateterismo.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A revascularização coronária guiada por iFR revelou-se estatisticamente semelhante à orientada por FFR, no que respeita o risco de incidência de MACE (mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não mortal e revascularização coronária não programada) ao longo de 12 meses de seguimento. Do mesmo modo, também se comprovou que a ocorrência de cada uma das componentes de MACE não diferia significativamente entre os grupos FFR e iFR. Pode-se inferir que o estudo fisiológico coronário com recurso ao FFR resulta num benefício clínico que também pode ser atingido com a estratégia iFR. Estes resultados são compatíveis com as conclusões reportadas pelos ensaios clínicos randomizados DEFINE-FLAIR [16] e iFR-SWEDEHEART. [17] Nestes, revelou-se uma não inferioridade do iFR em relação ao FFR no risco de incidência de MACE, demonstrando ainda que o iFR possibilita uma redução no tempo de procedimento e uma maior tolerância sintomática por parte do doente. Contudo, há que ter em consideração que, tal como nestes ensaios, o presente estudo teve um período de seguimento de apenas um ano, sendo necessário conduzirem-se trabalhos que envolvam um seguimento de maior duração.

A proporção total de lesões hemodinamicamente significativas foi estatisticamente semelhante em ambos os grupos. É algo que difere dos resultados dos ensaios clínicos supramencionados, que mostraram ser menor no grupo do iFR. [16,17] Tal pode dever-se à diferença considerável do número de doentes (e, conseqüentemente, lesões) envolvidos.

Na verdade, uma desigualdade no número de lesões significativas entre o FFR e iFR pode estar relacionada com o diferente valor de *cut-off* utilizado por ambas as técnicas. Tem-se constatado que, quando o iFR tem um *cut-off* de $\leq 0,89$ a $0,90$, há uma concordância de 80% a 85% para um FFR com *cut-off* de $\leq 0,80$ no que respeita a classificação de lesões coronárias como funcionalmente significativas. [12,14,20-23] Quando comparados com índices de isquémia independentes, o iFR revelou uma acuidade diagnóstica semelhante [24,25] ou superior [26] ao FFR.

Note-se que a discordância entre estas duas técnicas ocorre, sobretudo, quando se trata de uma estenose coronária de severidade intermédia, onde os valores medidos se aproximam dos *cut-offs*. [12,14,20] Curiosamente, a média das medições dos grupos FFR e iFR neste estudo aproximou-se do respetivo *cut-off* estabelecido. A discordância pode originar-se de uma relação complexa entre as características clínicas do doente e as das lesões estenóticas; pode ser interpretada como um marcador de variabilidade entre doentes ou da sua capacidade em regular o fluxo sanguíneo coronário em condições de hiperémia máxima ou repouso. [27] Pode surgir, por exemplo, pela resposta variável e imprevisível dos vasos

coronários aos efeitos da adenosina, dadas as diferenças individuais na anatomia da microvasculatura coronária, sua função e sua capacidade de vasodilatação. Esta resposta pode inclusivamente não ser constante no mesmo indivíduo, ou seja, a medição do FFR reveste-se de uma variabilidade intrínseca; [8] uma vez corrigida a variabilidade intrínseca do FFR, verifica-se uma concordância de 94% entre FFR e iFR. [14] É, portanto, de extrema importância compreender as diferenças clínicas e angiográficas presentes nos casos discordantes, pois traduzem um comportamento fisiológico desigual em condições de repouso ou hiperémia máxima [27] que pode comportar relevância clínica.

Numa tentativa de abordar esta complexa relação entre FFR e iFR, foi proposta uma estratégia híbrida para a tomada de decisão clínica. Esta prevê a revascularização coronária quando o valor de iFR medido é inferior a 0,86, a abordagem conservadora quando superior a 0,93 e a medição complementar com FFR quando se situa no intervalo entre 0,86 e 0,93, designado de *gray zone*. [12] Estudos reportaram uma concordância de 94% [22] e 95% [13,28] entre a estratégia híbrida e o FFR, além de demonstrarem que a classificação das lesões coronárias pôde ser efetuada sem recurso ao vasodilatador na maior parte dos doentes. Todavia, os resultados dos recentes ensaios clínicos DEFINE-FLAIR e iFR-SWEDEHEART sugerem que o iFR é uma modalidade, por si só, capaz de identificar adequadamente estenoses que necessitem de revascularização. [16,17]

Permanece controverso o *cut-off* ideal de FFR para a decisão de intervir; a maioria dos estudos utiliza um valor $\leq 0,80$. [29] Contudo, valores de 0,75 a 0,80 [30,31] ou 0,75 a 0,85 [32] são considerados como pertencentes a uma *gray zone*, cuja interpretação representa um desafio para os intervencionistas na prática clínica diária. O iFR apresenta também algumas limitações inerentes. Efetivamente, um trabalho demonstrou que a resistência média em repouso no período *wave-free* da diástole é significativamente maior que durante a hiperémia máxima, o que contradiz o princípio básico do iFR, desafiando a sua aplicabilidade. [33]

Em todo o caso, os valores de FFR e iFR devem ser interpretados à luz da individualidade de cada doente, integrando-os na história clínica para uma decisão clínica adequada. A isquémia traduz um processo patológico contínuo, pelo que devem ser interpretados como tal e não de forma puramente dicotómica. Assim, quanto menor o valor medido, maior será a severidade de uma lesão coronária, pelo que o benefício da sua revascularização será maior; pelo contrário, para um valor mais elevado, pouco será o benefício de uma revascularização coronária, podendo esta ser inclusivamente prejudicial. [30]

Foi constatado neste trabalho que a artéria descendente anterior esquerda foi alvo de um maior número de revascularizações no grupo FFR. É importante salientar que este é o vaso coronário que mais suprimento arterial fornece ao miocárdio. Assim, este resultado pode ser explicado através do que já se tem vindo a observar: quanto maior a extensão miocárdica

suprida por uma artéria, maior o fluxo sanguíneo que a atravessa; por conseguinte, durante um estado de máxima hiperémia, o gradiente de pressões através de uma estenose coronária estará aumentado, traduzindo um valor de FFR inferior. [34] Lesões proximais funcionalmente significativas em vasos que nutrem vastos territórios miocárdicos têm um pior prognóstico, pelo que uma classificação exata da lesão é um ponto crítico. [35]

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com a consideração de que, à semelhança dos ensaios DEFINE-FLAIR [16] e iFR-SWEDEHEART, [17] foram incluídos na coorte doentes com patologia cardíaca e/ou coronária prévias, refletindo o quotidiano da prática clínica. A questão da avaliação funcional de lesões *non-culprit* em contexto de SCA e doença coronária multivaso é particularmente desafiante e controversa. Em termos teóricos, ao induzir alterações coronárias hemodinâmicas como a disfunção microvascular e vasomotora, a SCA pode alterar o fluxo sanguíneo coronário e, assim, ser capaz de influenciar o estudo funcional; [13,36] note-se que tais alterações podem perdurar até cerca de 6 meses. [36] A hiperémia numa fase aguda de SCA pode, portanto, não ser ótima, [37] resultando numa sobrestimação do valor de FFR, isto é, numa subestimação da verdadeira severidade da lesão. [36,37] O iFR, como índice medido sem recurso a hiperémia, seria mais consistente neste contexto, podendo ultrapassar os eventuais falsos-negativos decorrentes da medição com FFR. [38] Por outro lado, em termos práticos, já foram publicados trabalhos que reportam a fiabilidade do recurso ao FFR [39-42] e iFR [13] na avaliação de lesões *non-culprit* de uma SCA com doença multivaso. À luz dos estudos FORECAST e WAVE, foi inclusivamente revelada uma acuidade semelhante entre FFR e iFR neste contexto. [13,43] O estudo fisiológico coronário possibilita, deste modo, a identificação imediata de estenoses coronárias *non-culprit* significativas durante a intervenção primária, sem necessidade de um segundo procedimento *a posteriori*.

Apesar de formalmente recomendados pela ESC/EACTS [18] e do crescente acúmulo de evidências sobre o benefício clínico oferecido, na prática clínica, a adoção do FFR e iFR a nível mundial é ainda limitada. [10,17] No entanto, o iFR tem potencial para alterar este paradigma. Ao ultrapassar a necessidade de hiperémia máxima, oferece o benefício do estudo funcional coronário com vantagens acrescidas em relação ao FFR: maior tolerância ao cateterismo por parte dos doentes, menores custos e redução do tempo de procedimento. [7,9,10,12] Ademais, possibilita que doentes com contraindicações ao uso dos vasodilatadores possam usufruir deste tipo de avaliação. [9,13]

O presente estudo não está isento de algumas limitações. Primeiramente, trata-se de um trabalho observacional retrospectivo e unicêntrico, cuja coorte apresentou um número limitado de doentes e onde a decisão de proceder a uma ou outra técnicas ficou ao critério do intervencionista. Em segundo lugar, a amostra populacional reduzida e o curto intervalo de

tempo de seguimento podem justificar a ocorrência limitada de MACE, que pode introduzir viés nas conclusões obtidas. Também, a revascularização coronária incluiu não só a ICP, mas também a CABG, em caso de indicação clínica; a literatura demonstrando o benefício clínico do FFR e iFR como estratégias de orientação à CABG é escassa. Por último, a interpretação de variáveis contínuas como o FFR e iFR segundo um raciocínio dicotômico pode ser biologicamente falível.

Em conclusão, a revascularização coronária guiada por iFR mostrou-se equivalente à orientada por FFR, no que respeita o risco de incidência de MACE ao longo de um ano de seguimento. A ocorrência de cada uma das componentes de MACE também não diferiu entre ambos os grupos. O estudo fisiológico coronário com recurso ao FFR resulta num benefício clínico que pode também ser atingido com o iFR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bech JW, Bruyne BD, Pijls NH, Muinck EDD, Hoorntje J, 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.
2. Tonino PA, Bruyne BD, Pijls NH, Siebert U, M.P.H., Ikeno F, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
3. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
4. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
5. 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.
6. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, Bruyne BD, 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;86(4) : 1354–67.
7. Park JY, Lerman A, Herrmann J. Use of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease: The right choice for the right outcome. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):106-20.
8. Harle T, Bojara W, Meyer S, Elsasser A. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR)--first real world experience. *Int J Cardiol*. 2015;199:1-7.
9. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-402.

10. Gotberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1379-402.
11. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. 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.
12. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):824-33.
13. Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, Torella D, Caiazzo G, Polimeni A, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease. *Int J Cardiol.* 2015;178:46-54.
14. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asrress KN, Echavarría-Pinto M, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention.* 2013;9(1):91-101.
15. De Rosa S, Polimeni A, Petraco R, Davies JE, Indolfi C. Diagnostic Performance of the Instantaneous Wave-Free Ratio: Comparison With Fractional Flow Reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):e004613.
16. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-34.
17. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1813-23.
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69.

20. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1253-61.
21. Park JJ, Petraco R, Nam CW, Doh JH, Davies J, Escaned J, et al. Clinical validation of the resting pressure parameters in the assessment of functionally significant coronary stenosis; results of an independent, blinded comparison with fractional flow reserve. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4070-5.
22. Shuttleworth K, Smith K, Watt J, Smith JAL, Leslie SJ. Hybrid Instantaneous Wave-Free Ratio-Fractional Flow Reserve versus Fractional Flow Reserve in the Real World. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:35.
23. Pisters R, Ilhan M, Veenstra LF, Gho BCG, Stein M, Hoorntje JCA, et al. Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve in clinical practice. *Neth Heart J*. 2018;26(7-8):385-92.
24. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, Petraco R, Malik IS, Foale RA, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1409-20.
25. van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, Sen S, Petraco R, van Lavieren MA, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia. *EuroIntervention*. 2015;11(8):914-25.
26. Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):492-502.
27. Lee JM, Shin ES, Nam CW, Doh JH, Hwang D, Park J, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol*. 2017;245:63-8.
28. Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Echavarría-Pinto M, et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. *EuroIntervention*. 2013;8(10):1157-65.

29. Nobre Menezes M, Francisco ARG, Carrilho Ferreira P, Jorge C, Torres D, Cardoso 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):511-20.
30. Jeremias A, Kirtane AJ, Stone GW. A Test in Context: Fractional Flow Reserve: Accuracy, Prognostic Implications, and Limitations. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2748-58.
31. Adjedj J, De Bruyne B, Flore V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;133(5):502-8.
32. Petraco R, Sen S, Nijjer S, Echavarria-Pinto M, Escaned J, Francis DP, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization: practical implications of a diagnostic gray zone and measurement variability on clinical decisions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):222-5.
33. Johnson NP, Kirkeeide RL, Asrress KN, Fearon WF, Lockie T, Marques KM, et al. Does the instantaneous wave-free ratio approximate the fractional flow reserve? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1428-35.
34. Ihdahid AR, Yong A, Harper R, Rankin J, Wong C, Brown AJ, et al. A Practical Guide for Fractional Flow Reserve Guided Revascularisation. *Heart Lung Circ*. 2018;27(4):406-19.
35. Kobayashi Y, Johnson NP, Berry C, De Bruyne B, Gould KL, Jeremias A, et al. The Influence of Lesion Location on the Diagnostic Accuracy of Adenosine-Free Coronary Pressure Wire Measurements. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(23):2390-9.
36. Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, et al. Association of Lower Fractional Flow Reserve Values With Higher Risk of Adverse Cardiac Events for Lesions Deferred Revascularization Among Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002172.
37. Zuk G, Ciecwierz D, Cwalina N, Gruchala M, Cuculi F. Fractional flow reserve (FFR)-based therapy in patients presenting with acute coronary syndrome: Current data and everyday practice. *Cardiol J*. 2017;24(4):426-35.
38. Niccoli G, Indolfi C, Davies JE. Evaluation of intermediate coronary stenoses in acute coronary syndromes using pressure guidewire. *Open Heart*. 2017;4(2):e000431.
39. 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.
40. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al. 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.

41. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. 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. *The Lancet*. 2015;386:665-71.
42. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
43. Musto C, De Felice F, Rigattieri S, Chin D, Marra A, Nazzaro MS, et al. Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve for the assessment of nonculprit lesions during the index procedure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: The WAVE study. *Am Heart J*. 2017;193:63-9.