

## Estratégia Guiada por Reserva de Fluxo Fracionada na Síndrome Coronária Aguda: Revisão Sistemática Metanálise

*Fractional Flow Reserve-Guided Strategy in Acute Coronary Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis*

José Luís Martins,<sup>1</sup> Vera Afreixo,<sup>2</sup> José Santos,<sup>1</sup> Lino Gonçalves<sup>3</sup>

Department of Cardiology, Baixo Vouga Hospital Center,<sup>1</sup> Aveiro - Portugal

CIDMA/IBIMED/Department of Mathematics, University of Aveiro,<sup>2</sup> Aveiro - Portugal

Department of Cardiology, Coimbra University Hospital Center,<sup>3</sup> Coimbra - Portugal

### Resumo

**Fundamento:** Existem dados limitados sobre o prognóstico do adiamento do tratamento das lesões em pacientes com síndrome coronária com base na reserva de fluxo fracionada (FFR).

**Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática da evidência atual sobre o prognóstico do adiamento do tratamento de lesões em pacientes com SCA com base na FFR, comparando-o com o prognóstico em pacientes sem SCA.

**Métodos:** Pesquisamos as bases de dados do Medline, EMBASE, e Cochrane Library por estudos publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2017 que compararam o prognóstico do adiamento da revascularização das lesões com base na FFR em pacientes com SCA em comparação a pacientes sem SCA. Conduzimos uma metanálise do risco relativo de quatro desfechos primários: mortalidade, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) e revascularização do vaso-alvo (TVR).

**Resultados:** Identificamos sete estudos que incluíram um total de 5107 pacientes. A metanálise mostrou que não houve diferença quanto à mortalidade [risco relativo (RR) = 1,44; IC95%, 0,9–2,4], mortalidade cardiovascular (RR = 1,29; IC95% = 0,4–4,3) e TVR (RR = 1,46; IC95% = 0,9–2,3) após adiamento da revascularização com base na FFR entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA. Tal adiamento foi associado com risco adicional de IM (RR = 1,83; IC95% = 1,4–2,4) em pacientes com SCA.

**Conclusão:** O valor prognóstico da FFR na SCA não é tão bom como em pacientes estáveis. Os resultados mostram um risco aumentado de IM, mas não de mortalidade, mortalidade cardiovascular, e TVR em pacientes com SCA. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):542-550)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda/fisiopatologia; Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Angiografia Coronária/métodos; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdio/fisiologia; Microvasos; Resistência Vascular; Reprodutibilidade dos Testes.

### Abstract

**Background:** There are limited data on the prognosis of deferral of lesion treatment in patients with acute coronary syndrome (ACS) based on fractional flow reserve (FFR).

**Objectives:** To provide a systematic review of the current evidence on the prognosis of deferred lesions in ACS patients compared with deferred lesions in non-ACS patients, on the basis of FFR.

**Methods:** We searched Medline, EMBASE, and the Cochrane Library for studies published between January 2000 and September 2017 that compared prognosis of deferred revascularization of lesions on the basis of FFR in ACS patients compared with non-ACS patients. We conducted a pooled relative risk meta-analysis of four primary outcomes: mortality, cardiovascular (CV) mortality, myocardial infarction (MI) and target-vessel revascularization (TVR).

**Results:** We identified 7 studies that included a total of 5,107 patients. A pooled meta-analysis showed no significant difference in mortality (relative risk [RR] = 1.44; 95% CI, 0.9–2.4), CV mortality (RR = 1.29; 95% CI = 0.4–4.3) and TVR (RR = 1.46; 95% CI = 0.9–2.3) after deferral of revascularization based on FFR between ACS and non-ACS patients. Such deferral was associated with significant additional risk of MI (RR = 1.83; 95% CI = 1.4–2.4) in ACS patients.

**Conclusion:** The prognostic value of FFR in ACS setting is not as good as in stable patients. The results demonstrate an increased risk of MI but not of mortality, CV mortality, and TVR in ACS patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):542-550)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome/physiopathology; Percutaneous Coronary Intervention/methods; Coronary Angiography/methods; Fractional Flow Reserve Myocardial/physiology; Microvessels; Vascular Resistance; Reproducibility of Results.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Luis Martins •

Av. Artur Ravara. Aveiro

E-mail: zeluismartins@gmail.com

Artigo recebido em 27/03/2018, revisado em 09/05/2018, aceito em 09/05/18

DOI: 10.5935/abc.20180170

## Introdução

A reserva de fluxo fracionada (do inglês “fractional flow reserve, FFR”) é um método bem validado e eficaz para determinar a relevância funcional de lesões coronarianas intermediárias; a intervenção coronária percutânea (ICP) guiada pela FFR melhora os desfechos clínicos de pacientes com doença coronária estável.<sup>1-3</sup> Apesar dos dados consistentes a favor do uso da FFR na doença coronária estável, seu uso na síndrome coronariana aguda (SCA) não é tão bem investigado, uma vez que uma medida precisa da FFR requer uma hiperemia máxima. Em pacientes com SCA, alterações microvasculares podem prevenir a vasodilatação, afetando a validade da FFR.<sup>1,4,6</sup> Tais alterações parecem ser dependentes do vaso (culpado ou não culpado) e relacionadas ao tipo de infarto – infarto com supradesnívelamento do segmento IAMCSST vs. infarto sem supradesnívelamento do segmento IAMSSST.<sup>7</sup> Os valores de FFR no vaso culpado são reconhecidamente mais elevados quando medidos durante episódios agudos que os medidos depois que a microcirculação teve algum tempo para se recuperar. Supõe-se que valores mais altos de FFR sejam causados por níveis reduzidos de hiperemia no vaso culpado devido à embolização do trombo ou placa, disfunção microvascular isquêmica e miocárdio atordoado. Assim, a eficácia do uso da FFR em doença da artéria culpada ainda é incerta.<sup>8,9</sup>

A doença coronária de múltiplos vasos, observada em aproximadamente 30-50% dos pacientes com IAMCSST e 30-59% dos pacientes com IAMSSST, está associada a um prognóstico ruim.<sup>10-12</sup> A revascularização de vasos considerados importantes do ponto de vista hemodinâmico, identificados no laboratório de hemodinâmica logo após o evento agudo, parece atrativo – essa abordagem fornece um plano terapêutico definitivo, bem estabelecido ao paciente. No entanto, vários estudos sugerem que uma estratégia de revascularização guiada por FFR reduz a taxa de revascularização coronária sem comprometer a segurança em curto prazo.<sup>13-15</sup> Contudo, os resultados dessa abordagem são inconsistentes em muitos estudos com pacientes sem SCA.<sup>13,14</sup>

Portanto, os objetivos deste estudo é realizar uma revisão sistemática das evidências atuais sobre o adiamento da ICP com base na FFR em pacientes com SCA e as comparar com evidências dessa decisão em pacientes sem SCA.

## Métodos

### Fontes e busca dos dados

Fizemos uma busca sistemática nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library de artigos relevantes publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2017. Também foram pesquisadas revisões sistemáticas qualitativas disponíveis, para a busca de estudos adicionais. Os termos “Flow Fractional Reserve” OR “Acute Coronary Syndrome” foram usados na busca. Além disso, as referências dos estudos identificados nessa estratégia de busca também foram revisadas quanto a artigos potencialmente relevantes não identificados na busca. Não houve restrição de idioma.

### Seleção dos estudos

Primeiramente, o título e o resumo das citações foram rastreados por dois revisores independentes (JM e VA), que então selecionaram artigos completos. Outros estudos foram identificados revisando-se a bibliografia dos estudos incluídos e revisões relevantes. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os mesmos revisores avaliaram os artigos de forma independente, seguindo os seguintes critérios de inclusão: estudos que compararam os desfechos clínicos de lesões após adiamento da ICP com base na FFR entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA (Figura 1).

### Desfechos

Os desfechos estudados foram: mortalidade, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio (IM), e revascularização do vaso alvo (TVR, do inglês *target vessel revascularization*) durante o período de acompanhamento. TVR foi definida como revascularização subsequente do vaso, por ICP ou cirúrgica. Em todos os estudos, no grupo SCA, a distinção entre lesões culpadas e não culpadas foi feita pelo cirurgião, sendo, portanto, subjetiva, tal como ocorre na prática clínica.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), e as variáveis categóricas expressas em números e porcentagens. Para calcular o efeito conjunto, utilizamos o inverso da variância assumindo um modelo de efeitos mistos e o método de DerSimonian e Laird assumindo um modelo de efeitos aleatórios.<sup>16</sup> A homogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e estatística I<sup>2</sup> (os valores 0,25, 0,50, e 0,75 indicaram graus baixo, moderado e alto de heterogeneidade, respectivamente). O viés de publicação foi avaliado pelo gráfico de funil. Realizamos uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto de cada estudo sobre os resultados. O MetaXL 2,0 (*EpiGear International Pty Ltd, Wilston, Queensland, Austrália*) foi usado para calcular o tamanho do efeito sobre a diferença do risco (diferença no risco de ocorrência entre o grupo tratado por revascularização e o grupo que recebeu tratamento conservador).

## Resultados

### Identificação do estudo

Inicialmente, a estratégia de busca identificou 129 citações. Dessas, 96 artigos foram excluídos após revisão do título e do resumo. Após avaliação dos estudos quanto aos critérios de seleção, excluímos outros 26 artigos. Um total de 7 estudos atingiram os critérios para a metanálise, incluindo 5107 pacientes (3540 sem SCA e 1567 com SCA).

### Características dos estudos incluídos

Dos 7 estudos incluídos, 1 estudo foi prospectivo, e 6 eram observacionais, com delineamento retrospectivo (Tabelas 1 e 2).

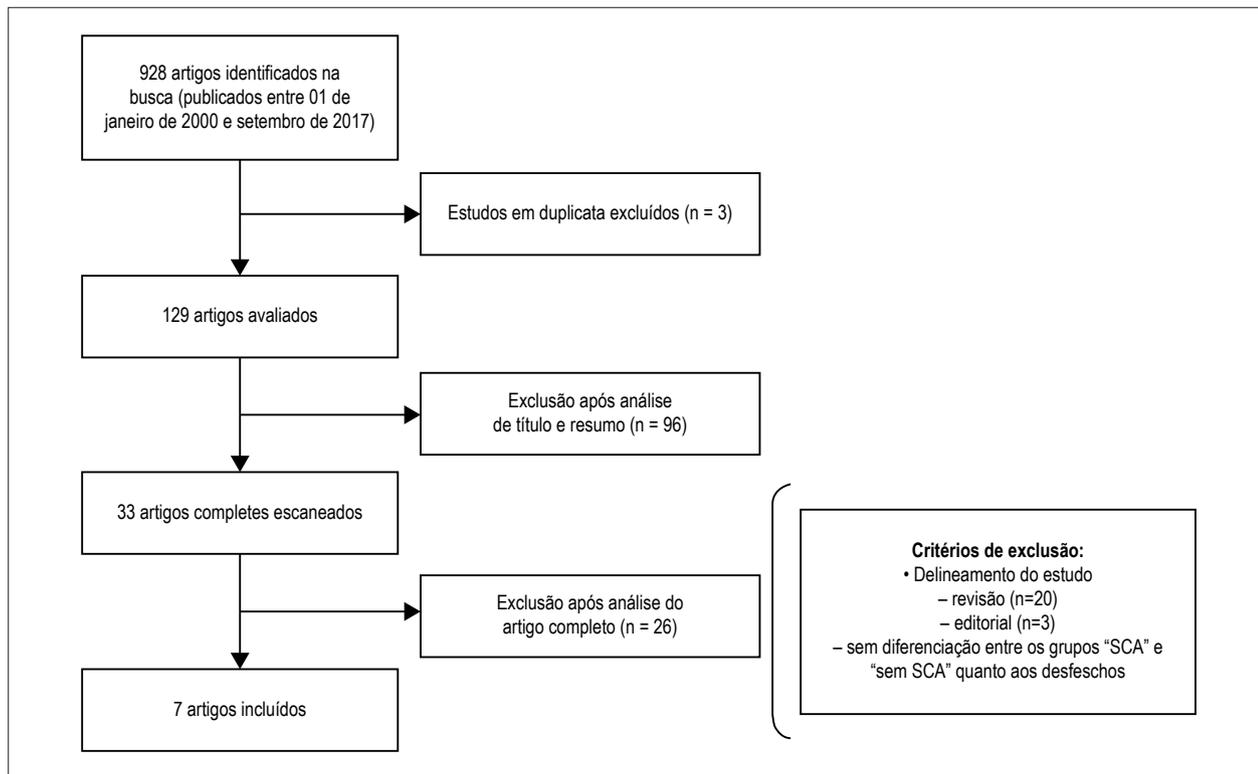


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos na metanálise.

### Síntese quantitativa dos desfechos

**Mortalidade:** Incluímos 3 estudos, um total de 2074 pacientes na análise. O gráfico de floresta (Figura 2) descreve a metanálise ponderada para o risco relativo da mortalidade em pacientes com SCA em comparação a pacientes sem SCA, quando as decisões relativas à revascularização foram feitas com base na FFR. A análise mostrou heterogeneidade mínima entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,78$ ), e não houve diferença significativa entre os pacientes com SCA e sem SCA; o valor do RR total foi 1,44 (IC95% = 0,89-2,35). A exclusão de qualquer estudo não alterou de maneira significativa esses resultados.

**Mortalidade cardiovascular:** incluímos na análise 5 estudos, um total de 3144 pacientes. O gráfico de floresta (Figura 2) descreve a metanálise ponderada do risco de mortalidade da realização de revascularização com base na FFR. Houve heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 = 70\%$ ;  $p = 0,01$ ) e não foi observada diferença significativa entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA; o RR total foi de 1,29 (IC95% = 0,39–4,25). A exclusão de qualquer dos estudos não alterou de maneira significativa o resultado conjunto.

**Infarto do miocárdio:** foram incluídos sete estudos, com um total de 5107 pacientes em análise conjunta. Lesões diferidas com base na FFR associou-se com um risco adicional significativo de IM (RR = 1,83; IC95% = 1,39–2,40) em pacientes com SCA em comparação a pacientes sem SCA. A Figura 2 descreve metanálise ponderada para IM. A análise combinada mostrou pouca heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,96$ ).

**Revascularização do vaso alvo:** Incluímos na análise 5 estudos, um total de 3475 pacientes. O gráfico de floresta (Figura 2) descreve a metanálise ponderada da TVR em pacientes quando as decisões de revascularização foram tomadas com base na FFR. A análise dos estudos mostrou pouca heterogeneidade entre eles ( $I^2 = 39\%$ ;  $p = 0,16$ ). Não foi observada diferença entre pacientes com SCA e sem SCA quanto ao RR de TVR; o RR total foi 1,46 (IC95% = 0,93 – 2,29).

### Viés do estudo

A análise visual dos gráficos de funil dos desfechos não revelou assimetria entre os estudos. O teste de Begg não foi estatisticamente significativo.

### Discussão

O estudo apresenta revisão sistemática e metanálise comparando a estratégia de diferir lesões e portanto sem revascularização com base no FFR em doentes com ACS e sem ACS. A revascularização guiada por FFR em pacientes com SCA parece ser tão segura como em pacientes sem SCA.<sup>2,17,18</sup> Briasoulis et al.,<sup>15</sup> em uma metanálise, avaliaram a abordagem guiada por FFR em pacientes com IAMSSST, em que se observou uma pequena redução na incidência de IM, sem diferenças significativas na incidência de eventos cardíacos adversos importantes (MACE), óbito ou mortalidade por todas as causas, e revascularização do vaso alvo entre a abordagem guiada por FFR em comparação à abordagem guiada por angiografia.<sup>15</sup>

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	Acompanhamento	Delimitação do estudo	Acompanhamento Total	Idade (anos)	Homens	Sem SCA (n)	SCA (n)	IAMST (n)	IAMSSST/ AI (n)	Valor de FFR usado para adiantamento do tratamento	Tempo mediano entre apresentação clínica e medida de FFR	Doença de múltiplos vasos	Administração de adenosina	Crterios de exclusão	
Pölvin JM et al <sup>9</sup>	2006	11 ± 6 meses	Corte retrospectivo	201	62 ± 10	131	61	124	11	113	≥ 0,75	24 horas (2 – 144 horas)	NR	Administração intracoronária de adenosina – dose mediana 60µg (30-300µg) para a artéria coronária esquerda, e 30 µg (18- 120 µg) para artéria coronária direita e/ou nitroglicerato - dose mediana 250 µg (100-1000 µg) para as artérias coronárias esquerda e direita. Adenosina intracoronária foi usada em 135 casos, nitroglicerato intracoronário em 14 casos, e adenosina mais nitroglicerato em 52 casos.	Foram excluídos pacientes com 24 horas de IAMST	
Fischer J et al <sup>8</sup>	2006	12 meses	Corte retrospectivo	111	SCA → 58 ± 14 Sem SCA → 63 ± 10	72	76	35	11	24	≥ 0,75	Recente (dentro de 7 dias) IM com elevação do segmento ST tratado com terapia tática	SCA → 9 Sem SCA → 9	Adenosina intracoronária (30 µg em bolus na artéria coronária direita ou 40-60 µg em bolus na artéria coronária esquerda	NR	
Seis et al <sup>24</sup>	2011	2 anos	Corte prospectivo	1005	SCA → 64,8 ± 10,7 Sem SCA → 64,3 ± 10	744	677	328	0	328	≥ 0,80	NR	NR	Adenosina endovenosa administrada a uma taxa de 140 µg/kg/min por uma veia central	Crterios de exclusão IAMSTE < 5 dias antes da FFR; não foi validado em IAMST; recente. Pacientes admitidos por AI e IAMSSSTE com toponina positiva e creatinina quinase < 1000 U/l; poderam ser incluídos	
Mehla et al <sup>25</sup>	2015	4,5 ± 2,1 anos	Corte retrospectivo	674	SCA → 63,8 ± 11,9 Sem SCA → 65,3 ± 10,2	380	340	334	7	327	> 0,80	NR	SCA → 221 Sem SCA → 209	Uso predominante de adenosina intracoronária com doses máximas similares para ambos os grupos (120 µg)	NR	
Hakem A et al <sup>24</sup>	2016	3,4 ± 1,6 anos	Corte retrospectivo	576	SCA → 66,6 ± 8 Sem SCA → 64,7 ± 8,7	554	370	206	0	206	> 0,75	NR	SCA → 135 Sem SCA → 216	Adenosina intravenosa (140 µg/kg/min) ou intracoronária (> 60 µg). A dose mediana de adenosina intracoronária em nossa corte foi 130 µg	NR	
Van Belle et al <sup>38</sup>	2017	1 ano	Corte retrospectivo	958	SCA → 66 ± 11,2 Sem SCA → 66,4 ± 10	693	721	237	-	-	> 0,75 e > 0,80	NR	NR	NR	Hipertemia foi induzida com administração intracoronária em bolus (80 µg na artéria coronária esquerda, 40 µg na artéria coronária direita), intracoronária (240 µg/min) ou infusão endovenosa contínua (140 µg/kg/min) de adenosina	NR
Lee JM et al <sup>37</sup>	2017	722 dias	Corte retrospectivo	1596	SCA → 62,0 ± 11,1 Sem SCA → 62,4 ± 9,4	1112	1295	301	0	301	> 0,80	NR	NR	NR	NR	

SCA: síndrome coronária aguda; IAMST: infarto do miocárdio com supradesenvolvimento do segmento ST; IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesenvolvimento do segmento ST; AI: angina instável; FFR: reserva de fluxo fracionada; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: infarto do miocárdio; TVR: revascularização do vaso alvo; NR: não relatado.

**Tabela 2 – Desfechos clínicos de pacientes com SCA e pacientes sem SCA com tratamento adiado com base na reserva de fluxo fracionada (FFR)**

Autor	Ano	Pacientes [FFR > ponto de corte] *	Mortalidade	Mortalidade cardiovascular	Infarto do miocárdio	Revascularização da lesão alvo	Revascularização do vaso alvo
Potvin JM et al., <sup>9</sup>	2006	SCA → 124 Sem SCA → 61	NR	SCA → 0 Sem SCA → 1	SCA → 2 Sem SCA → 1	NR	SCA → 11 Sem SCA → 7
Fischer J, et al., <sup>8</sup>	2006	SCA → 35 Sem SCA → 76	SCA → 3 Sem SCA → 5	SCA → 2 Sem SCA → 1	SCA → 1 Sem SCA → 1	NR	SCA → 6 Sem SCA → 7
Sels et al., <sup>24</sup>	2011	NR **	SCA → 12 Sem SCA → 20	NR	Sem SCA → 36 Sem SCA → 44	NR	SCA → 45 Sem SCA → 72
Mehta et al., <sup>25</sup>	2015	SCA → 334 Sem SCA → 340	NR	SCA → 23 Sem SCA → 8	SCA → 47 Sem SCA → 26	SCA → 78 Sem SCA → 66	NR
Hakeem A et al., <sup>34</sup>	2016	SCA → 206 Sem SCA → 370	NR	SCA → 9 Sem SCA → 30	SCA → 16 Sem SCA → 11	ACS → 36 Sem SCA → 29	SCA → 15 Sem SCA → 14
Van Belle et al., <sup>38</sup>	2017	SCA → 237 Sem SCA → 721	SCA → 10 Sem SCA → 17	NR	SCA → 3 Sem SCA → 7	NR	NR ***SCA → 9; ***Sem SCA → 42
Lee JM et al.,	2017	SCA → 301 Sem SCA → 1295	NR	SCA → 3 Sem SCA → 5	SCA → 2 Sem SCA → 4		SCA → 8 Sem SCA → 10

SCA: síndrome coronária aguda; NR: não relatado. \*Os pontos de corte variaram entre 0,75 e 0,80 entre os estudos; \*\* Sels et al. avaliaram se há uma diferença no efeito benéfico do uso da reserva de fluxo fracionada (FFR) na orientação da intervenção coronária percutânea (ICP) na doença coronária de múltiplos vasos em pacientes com síndrome coronária aguda vs. pacientes sem SCA, sem discriminar pacientes com FFR > 0,80; \*\*\* Revascularização do vaso alvo (TVR) não foi especificada.

**1. Disfunção microvascular:** O momento da medida da FFR em pacientes com SCA é uma questão importante. Como descrito acima, imediatamente após IM, a lesão inicial e temporária causada pelo meio inflamatório pode aumentar artificialmente as medidas iniciais de FFR. A terapia antitrombótica, administrada por 3-4 dias para estabilizar a placa, pode reduzir a disfunção microvascular, e a FFR pode, assim, refletir a situação hemodinâmica real. Essa abordagem, em que se espera mais que 5 dias para medir a FFR em pacientes com SCA, foi sugerida pela Sociedade Europeia de Cardiologia.<sup>19-21</sup> Contudo, a maioria dos centros de referência em que se investiga a FFR em pacientes com SCA realizam avaliação invasiva em pacientes com SCA precocemente, dentro de 48 horas, prática que poderia elevar os valores da FFR artificialmente.<sup>19,22-27,34,37,38</sup>

**2. Instabilidade da placa:** Pelo menos dois terços das lesões originadas dos vasos com estenose < 50% são responsáveis por síndromes instáveis envolvendo instabilidade da placa, assumindo-se que esses vasos apresentavam um fluxo prévio normal. Uma lesão não culpada, que não compromete o fluxo, pode ser “anatomicamente significativa”, mas “fisiologicamente não significativa”, e uma vez que a FFR não objetiva avaliar as características da placa, deve-se ter cuidado no uso da FFR em vasos com características de instabilidade, mas fluxo normal.<sup>28,29</sup>

**3. Massa miocárdica envolvida:** a massa do miocárdio viável perfundido pela artéria em questão é importante em termos fisiopatológicos para a interpretação dos resultados da FFR em pacientes com SCA. O valor da FFR é inversamente proporcional à fração de ejeção: assim, uma fração de ejeção mais baixa, que implica

uma ampla área infartada e menor área de miocárdio viável, poderia resultar em uma maior leitura de FFR para o mesmo grau de estenose.<sup>14,30</sup>

**4. Apresentação da SCA:** Pelo fato de ACS descreverem uma gama de status de isquemia do miocárdio com características clínicas e fisiopatológicas distintas, o uso da FFR deveria ser diferenciado pelo tipo de ACS. Os estudos DANAMI3-PRIMULTI e COMPARE ACUTE foram os únicos a avaliarem o risco de eventos subsequentes à IPC guiada por FFR em pacientes com IAMSTE e doença de múltiplos vasos.<sup>31,32</sup> Desses, somente o COMPARE ACUTE relatou a taxa de eventos em pacientes em que a ICP foi adiada com base na FFR; pacientes não submetidos à revascularização adicional tiveram uma taxa de evento similar àqueles que foram revascularizados com base em uma FFR positiva (elevada). Por outro lado, o estudo FAME, incluindo 328 pacientes com SCA de um total de 1005 pacientes com doença de múltiplos vasos, relatou taxas similares de mortalidade, IM e revascularização em pacientes com SCA sem elevação do segmento ST.<sup>24</sup> Contudo, o estudo FAME não definiu o momento exato da medida da FFR ou as lesões avaliadas (culpadas vs. não culpadas). Além disso, a taxa de eventos em pacientes com ICP adiada com base na FFR não foi relatada. Ainda, o estudo FAMOUS-NSTEMI comparou uma abordagem guiada por FFR e outra em que se realizou somente angiografia em pacientes com IAMSSST e doença de múltiplos vasos. A taxa dos principais eventos adversos cardíacos, definidos como mortalidade cardíaca ou internação por IM ou insuficiência cardíaca, foi 7,5% em pacientes com ICP adiada com base na FFR e 0% naqueles com ICP adiada com base na angiografia.<sup>13</sup>

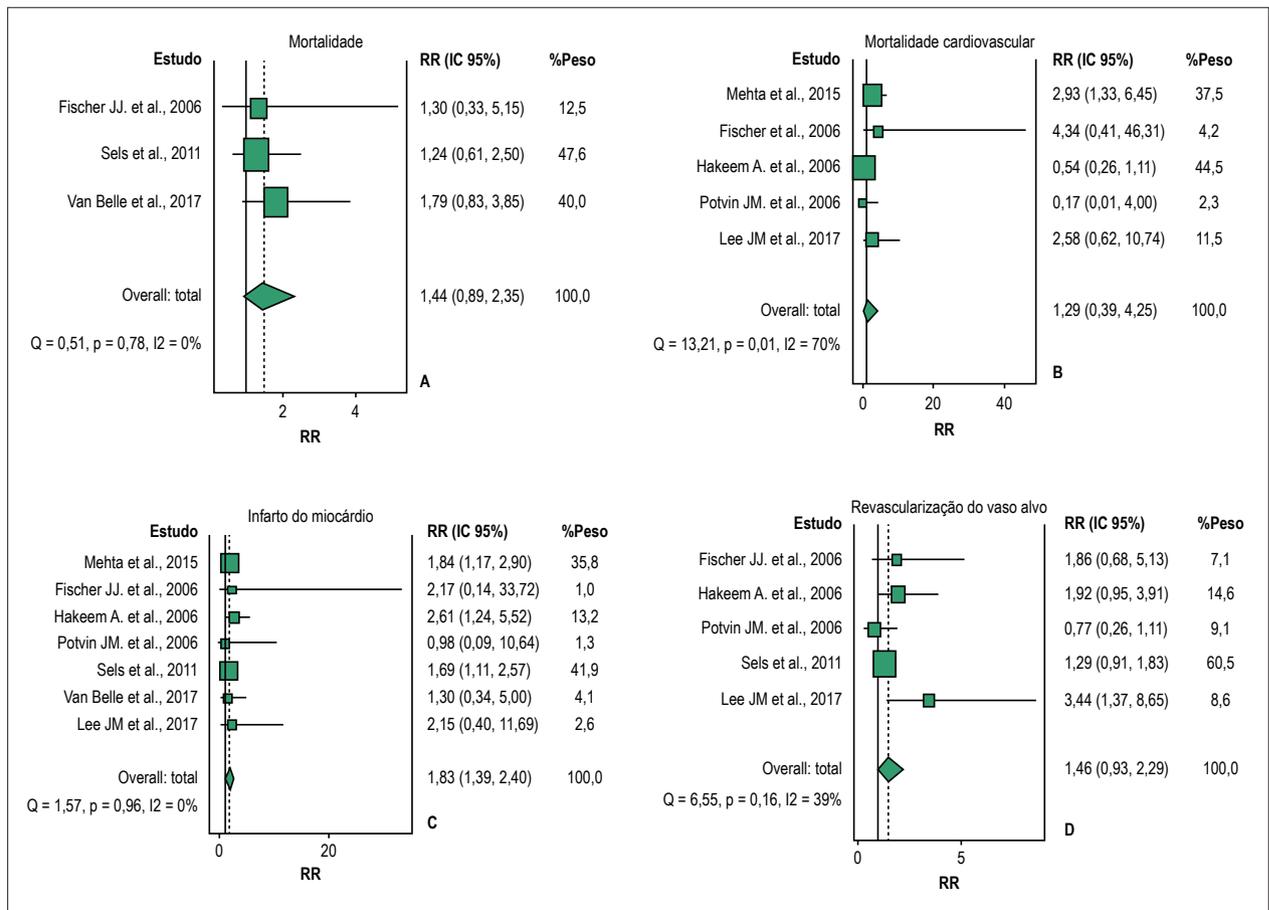


Figura 2 – Gráficos de floresta do risco relativo dos desfechos. (A) mortalidade; (B) mortalidade cardiovascular; (C) infarto do miocárdio; (D) revascularização do vaso alvo. O tamanho dos marcadores dos dados reflete o peso relativo do estudo. IC: intervalo de confiança.

O objetivo desta análise não foi avaliar decisões guiadas por FFR por lesão, e sim focar na importância dessas decisões por pacientes, considerando que pacientes com SCA frequentemente apresentam mais de uma lesão adequada para revascularização e que a identificação de lesões culpadas não é sempre direta. Sem dúvida, pacientes com doença de múltiplos vasos apresentam piores desfechos que pacientes com doença coronariana em um único vaso. Sabe-se que a história natural de pacientes revascularizados em condição aguda é diferente daquela de pacientes revascularizados em condição estável.<sup>33</sup> Por exemplo, a probabilidade de disritmias malignas é significativamente mais comum em pacientes agudos, e é importante causa de mortalidade.<sup>33</sup>

Esta revisão sistemática e metanálise resume todos os estudos publicados que avaliaram e compararam desfechos clínicos em que as decisões de revascularização foram baseadas na FFR em SCA versus síndrome coronariana não aguda. Entre os desfechos avaliados, somente o RR do IM foi significativamente maior em pacientes com SCA.

O risco mais elevado de IM subsequente encontrado neste estudo e por vários autores é explicado pela diferente fisiopatologia da SCA em comparação à doença coronariana estável.<sup>34-36</sup> Hakeem et al. compararam os desfechos em pacientes com IAMSSST não submetidos à ICP com base na

FFR àqueles em um grupo similar sem SCA. Após uma média de acompanhamento de 3,4 anos, utilizando-se pareamento por escore de propensão, as taxas de IM e de TVR foram mais altas em pacientes com IAMSSST que em pacientes sem SCA (25% vs. 12%, respectivamente; p < 0,0001).<sup>34</sup> Resultados semelhantes foram recentemente relatados por Lee et al. em pacientes sem SCA.<sup>37</sup>

Quando uma lesão decorrente de IM (definida como qualquer IM atribuído ao adiamento da revascularização das lesões com base na FFR) foi especificamente avaliada, o adiamento do tratamento das lesões com base na FFR não foi significativamente diferente no RR da lesão pós-infarto entre pacientes com SCA e sem SCA [RR 1,84 (IC95% = 0,82–4,11); (I<sup>2</sup> = 0%; p = 0,98)] (Figura 3).

Se por um lado, Briasoulis et al.,<sup>15</sup> mostraram que a estratégia guiada por FFR na SCA parece estar associada a um melhor prognóstico em comparação à estratégia em que se usou apenas angiografia, o principal achado de nosso estudo foi o fato de que o adiamento do tratamento de lesões em pacientes com SCA associou-se a um risco aumentado de IM em comparação a pacientes sem SCA, representado pelos RRs da revascularização do vaso alvo ou lesão pós infarto.<sup>15</sup> Além disso, mortalidade e mortalidade cardiovascular não foram diferentes entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA.

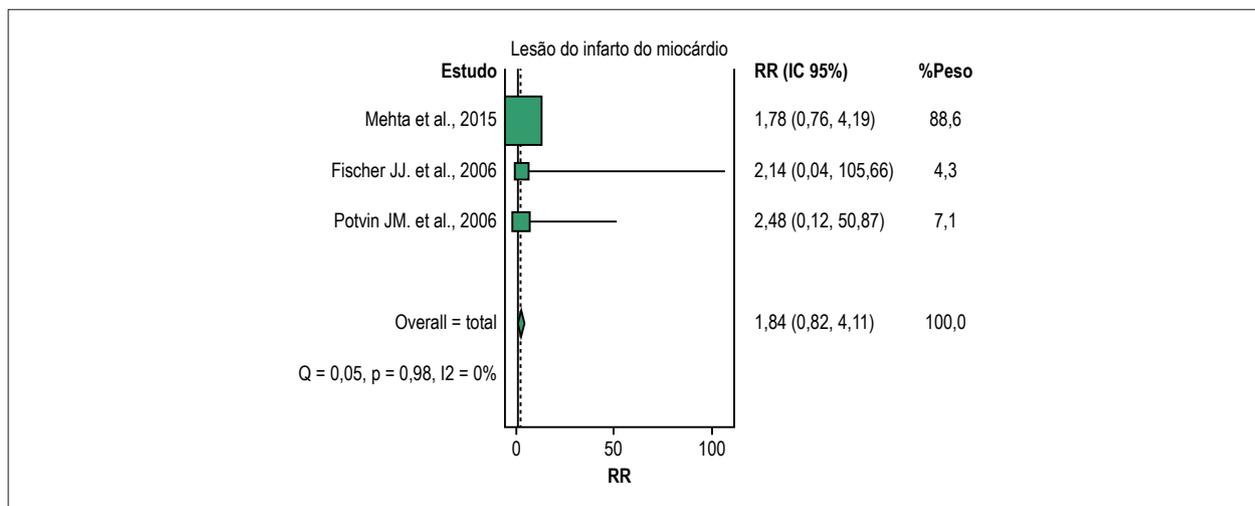


Figura 3 – Gráfico de floresta do risco relativo da lesão do infarto do miocárdio. O tamanho dos marcadores dos dados reflete o peso relativo do estudo. IC: intervalo de confiança.

Nossos resultados estão de acordo com os publicados recentemente por Van Belle et al.,<sup>38,39</sup> que compararam o impacto de se adiar o tratamento de lesões intermediárias com base na FFR sobre o prognóstico de pacientes com SCA vs. pacientes sem SCA de dois importantes registros (R3F e POST-iT). Os autores concluíram que as decisões sobre revascularização tomadas com base na FFR em relação ao adiamento do tratamento das lesões foram seguras em pacientes com SCA.<sup>38-40</sup>

Alguns autores têm questionado se devemos ser menos permissivos e adotarmos um ponto de corte diferente para FFR em vasos instáveis. Recentemente, Hakeem et al.,<sup>34</sup> determinaram que o melhor ponto de corte para prever IM ou TVR é  $> 0,80$  em pacientes com doença arterial coronariana estável, corroborando a prática atual. Contudo, em pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, o melhor ponto de corte foi  $> 0,84$ . No entanto, algumas limitações sugeridas por alguns autores devem ser consideradas. Por exemplo, não está claro por que mortalidade, o principal desfecho, não foi incluído no desfecho composto nesse estudo. Além disso, a terapia medicamentosa não foi ótima para os pacientes, 14% dos pacientes não receberam estatina, e aproximadamente dois terços não recebeu terapia antiplaquetária dupla. Ainda, várias questões técnicas podem explicar o maior ponto de corte de FFR observado por esses autores.<sup>34,41-43</sup>

Apesar de a maioria dos estudos não demonstrarem desfechos clínicos por tipo de lesão (culpada ou não culpada), a evidência atual sugere que, em pacientes com ACS, a disfunção microvascular pode ser menos evidente, e a capacidade de se atingir máxima hiperemia seja suficiente para se manter o uso diagnóstico da FFR, tanto em vasos culpados como em vasos não culpados.<sup>44</sup>

Além disso, dada a alta heterogeneidade dos critérios de inclusão, do período de acompanhamento e do vaso avaliado pela FFR, os resultados e a conclusão do presente estudo devem ser interpretados com cuidado.

### Limitações

As conclusões tiradas desta metanálise estão sujeitas às limitações e diferenças dos estudos originais incluídos. Primeiramente, nossa metanálise incluiu tanto ensaios clínicos randomizados como estudos observacionais, a maioria sendo estudos observacionais. As conclusões deste estudo podem estar limitadas por vieses inerentes a estudos observacionais, tais como vieses no delineamento, seleção e tratamento. Outra limitação em potencial é o possível viés de publicação pelo fato de os resultados terem incluído somente mortalidade em curto prazo.

### Conclusão

O valor prognóstico da FFR na SCA não é tão bom como em pacientes estáveis. Estudos mais homogêneos, incluindo populações maiores de pacientes, são necessários para se alcançar conclusões definitivas e robustas. Definição e interpretação cuidadosas dos resultados clínicos são importantes quando a análise da FFR é realizada somente no vaso, e não no paciente como um todo.

### Agradecimentos

Agradecemos o CIDMA (Centro de Investigação e Desenvolvimento em Matemática e Aplicações) da Universidade de Aveiro pela análise estatística, e a FCT (Fundação para a Ciência e a Tecnologia) de Portugal (projeto UID/MAT/04106/2013).

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Martins JL; Análise estatística: Martins JL, Afreixo V; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins JL, Afreixo V, Santos J, Gonçalves L.

**Potencial conflito de interesses**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

**Fontes de financiamento**

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

**Vinculação acadêmica**

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

**Aprovação ética e consentimento informado**

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

**Referências**

1. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart*. 2008;94(7):949-59.
2. 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.
3. 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.
4. Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, et al. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57(4):452-9.
5. Tani S, Watanabe I, Kobari C, Matsumoto M, Miyazawa T, Iwamoto Y, et al. Mismatch between results of myocardial fractional flow reserve measurements and myocardial perfusion SPECT for identification of the severity of ischaemia. *Jpn Heart J*. 2004;45(5):867-72.
6. Yong AS, Fearon WF. Coronary microvascular dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction: local or global phenomenon? *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):201-3.
7. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, Part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-38.
8. Fischer JJ, Wang XQ, Samady H, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Outcome of patients with acute coronary syndromes and moderate coronary lesions undergoing deferral of revascularisation based on fractional flow reserve assessment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):544-8.
9. Potvin JM, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Gleeton O, Nguyen CN, Barbeau G, et al. Usefulness of fractional flow reserve measurements to defer revascularisation in patients with stable or unstable angina pectoris, non ST-elevation and ST-elevation myocardial infarction, or atypical chest pain. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):289-97.
10. Lekston A, Tajstra M, Gasiór M, Gierlotka M, Pres D, Hudzik B, et al. Impact of multivessel coronary disease on one-year clinical outcomes and five-year mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2011;69(4):336-43.
11. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol*. 2010;106(3):342-7.
12. Dellavalle A, De Servi S, Repetto S, Chierchia S, Repetto A, Vado A, et al. Coronary angioplasty in patients with unstable angina: clinical, electrocardiographic and angiographic predictors of in-hospital outcome. R.O.S.A.I. Study Group. *Ital Heart J*. 2000;1(8):555-61.
13. Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, et al. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):231-6.
14. Henningam B, Layland J, Fearon WF, Oldroyd KG. Fractional flow reserve and the index of microvascular resistance in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2014 Aug;10 Suppl T:T55-63.
15. Briasoulis A, Palla M, Mostafa A, Afonso L, Grines C. Fractional flow-guided management in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;187:334-7.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
17. Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Serruys PW, Piek JJ, Escaned J. Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements: beyond fractional flow reserve interrogation of the coronary circulation. *Curr Opin Cardiol* 2014;29(6):564-70.
18. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
19. Depta JP, Patel JS, Novak E, Masrani SK, Raymer D, Facey G, et al. Outcomes of coronary stenoses deferred revascularization for borderline versus nonborderline fractional flow reserve values. *Am J Cardiol* 2014;113(11):1788-93.
20. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al; FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36(2):100-11.
21. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3235-6.
22. Niccoli G, Indolfi C, Davies JE. Evaluation of intermediate coronary stenoses in acute coronary syndromes using pressure guidewire. *Open Heart*. 2017;4(2):e000431.
23. Lopez-Palop R, Carrillo P, Torres F, Lozano I, Frutos A, Avanzas P, et al. Results of fractional flow reserve measurement to evaluate nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(2):164-70.
24. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus angiography for Multivessel evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(11):1183-9.
25. 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.
26. Picchi A, AntonioMaria Leone AM, Zilio F, Enrico Cerrato E, D'Ascenzo F, Fineschi M, et al. Outcome of coronary lesions with deferred revascularization due to negative fractional flow reserve in subjects with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:335-8.

27. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1115-21.
28. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
29. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8.
30. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(2):157-62.
31. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with STsegment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
32. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al; Compare-acute investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
33. Alcock RF, Yong AS, Ng AC, Chow V, Cheruvu C, Aliprandi-Costa B, et al. Acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: are they so different? Long-term outcomes in a contemporary PCI cohort. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1343-6.
34. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, et al. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1181-91.
35. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation*. 2010;121(24):2681-91.
36. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Pieper KS, Tricoci P, Alexander JH, Lincoff AM, et al. Comparison of clinical trial outcome patterns in patients following acute coronary syndromes and in patients with chronic stable atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2014;37(6):337-42.
37. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, et al. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *Eurointervention*. 2017;13(9):e1112-9.
38. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al; PRIME-FFR Study Group. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(6). pii: e004296
39. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al; Investigators of the Registre Français de la FFR-R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129(2):173-85.
40. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: one-year results of the prospective POST-IT multicenter registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(7). pii: e003288.
41. Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ. Fractional flow reserve in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1192-4.
42. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Courtis J, Larose E, Déry JP, Côté M, et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol* 2011;108(4):483-90.
43. Adedj J, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Floré V, et al. Intracoronary adenosine: dose-response relationship with hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1422-30.
44. Esen AM, Acar G, Esen O, Emiroglu Y, Akcakoyun M, Pala S, et al. The prognostic value of combined fractional flow reserve and TIMI frame count measurements in patients with stable angina pectoris and acute coronary syndrome. *J Interv Cardiol*. 2010;23(5):421-8.

