

PAPEL DA AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA NAS INTERVENÇÕES PERCUTÂNEAS

MARIANO ALBERTAL, AMANDA G. M. R. SOUSA, J. EDUARDO SOUSA

Serviço de Cardiologia Invasiva — Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência: Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 — Ibirapuera —
CEP 04012-909 — São Paulo — SP

Em decorrência dos recentes avanços nos dispositivos percutâneos, a avaliação tanto da pressão como do fluxo coronário tem se tornado acessível e segura. Muitas vezes, no laboratório de cateterismo, o intervencionista defronta-se com a difícil tarefa de definir a gravidade de uma lesão coronária sem a necessidade de exame diagnóstico não-invasivo. Por essa razão, métodos vêm sendo desenvolvidos para avaliar a gravidade hemodinâmica dessas lesões coronárias durante a angiografia. O uso do cateter Doppler intracoronário possibilitou o cálculo de um índice de reserva de velocidade de fluxo coronário (média da velocidade de pico em hiperemia/repouso), que, quando mostra valores acima de 2,0, sugere fortemente a presença de perfusão miocárdica normal, descartando a necessidade de revascularização da lesão coronária em estudo. No entanto, a reserva de velocidade de fluxo coronário é dependente da integridade da microcirculação e pode ser reduzida por fatores sistêmicos, especialmente o diabetes. Em contraste com esse método, a reserva de fluxo fracionada (pressões distal/proximal em hiperemia máxima) é independente da microcirculação e das mudanças no estado hemodinâmico do paciente. Quando acima de 0,75, sugere ausência de obstrução significativa ao fluxo. Após intervenções, a observação de reserva de velocidade de fluxo coronário $> 2,5$, especialmente se combinada com um diâmetro de estenose $< 35\%$, é um preditor de bom prognóstico a longo prazo. Já a reserva de fluxo fracionada após o implante de stent deve ser $\geq 0,96$, no intuito de evitar a liberação subótima do stent. Os dados que sustentam a reserva de fluxo fracionada para a avaliação prévia de um procedimento e para guiar intervenções percutâneas parecem mais consistentes que os dados sobre reserva de velocidade de fluxo coronário. Por essa razão, e pela relativa facilidade de seu uso, a utilização da reserva de fluxo fracionada é mais recomendada sempre que haja necessidade de avaliação funcional.

Palavras-chave: reserva de fluxo, circulação coronária, intervenções coronárias.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:180-95)

RSCESP (72594)-1205

INTRODUÇÃO

Graças ao trabalho pioneiro de Gould e Kelly⁽¹⁾, estabeleceu-se a relação entre a resistência de fluxo sanguíneo coronário e o grau de obstrução do conduto arterial, compreendendo-se a fisiologia coronária e desenvolvendo-se, rapidamente, métodos para sua avaliação. Além

disso, progressos técnicos têm permitido o desenvolvimento de transdutores de pressão e de Doppler miniaturizados e montados em fios-guia com 0,014 polegada de diâmetro. Esses pequenos dispositivos não exercem efeito significativo na dinâmica do fluxo coronário, permitindo a avaliação fisiológica precisa durante a intervenção percutânea.

Na prática diária, freqüentemente o cardiologista intervencionista depara-se, no momento do cateterismo, com o dilema de decidir a conduta clínica de um paciente que não realizou prova não-invasiva para detecção de isquemia coronária ou que apresenta doença multiarterial, em relação à qual uma definição da lesão culpada se faz necessária. Nesse contexto, a avaliação funcional da doença coronária representa uma arma poderosa do arsenal diagnóstico e terapêutico de qualquer laboratório de hemodinâmica.

RESERVA DE FLUXO CORONÁRIO

Quando alterações súbitas na pressão de perfusão são impostas ao leito coronário, ocorrem mudanças abruptas no fluxo sanguíneo, que são apenas transitórias, retornando prontamente ao nível de repouso prévio. Em condições de repouso, o fluxo coronário é mantido constante dentro de uma ampla variação da pressão fisiológica (60 mmHg a 180 mmHg). Essa propriedade de manter a pressão de perfusão miocárdica em níveis constantes mediante variações na "cabeça de pressão" é chamada de auto-regulação^(2,3). Na presença de obstrução fisiologicamente significativa, a microcirculação dilata-se como forma de compensar a redução da "cabeça de pressão", atingindo a dilatação máxima na presença de lesão grave.

Em resposta ao estímulo fisiológico e/ou farmacológico, o miocárdio intacto é capaz de aumentar o fluxo sanguíneo coronário em cerca de quatro a seis vezes, por meio da redução do tono vasomotor. Essa propriedade é chamada de reserva de fluxo coronário. O trabalho original de Gould e Kelley⁽¹⁾ demonstrou que a estenose arterial $\geq 50\%$ provoca declínio da reserva de fluxo coronário⁽⁴⁾. Para estenoses coronárias com reduções de 60% a 85% do diâmetro, observa-se fluxo de repouso quase normal, porém a vasodilatação adaptativa falha em compensar lesões com estenose superior a 85%.

Para propósitos clínicos, tem sido extensamente aceito que lesões de artérias epicárdicas $\geq 70\%$ tenham significado hemodinâmico. Já as lesões consideradas intermediárias, reduzindo o diâmetro em 50% a 70%, podem ou não ser fisiologicamente significativas, merecendo, dessa forma, avaliações mais específicas⁽⁵⁾. Essas lesões intermediárias demandam avaliações fisiológicas na ausên-

cia de teste funcional não-invasivo.

FLUXO CORONÁRIO CALCULADO POR DOPPLER

O fio-guia com Doppler (Flowire®, Cardiometrics, Inc.; Mountain View, CA, EUA) é um fio-guia de 0,014 a 0,018 polegada de diâmetro, flexível, com um transdutor de ultra-som piezelétrico acoplado a sua ponta (Fig. 1).

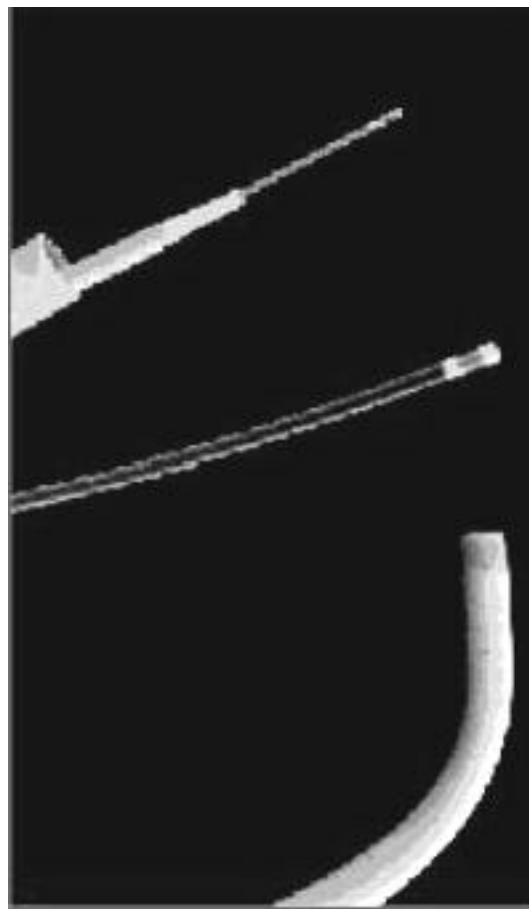


Figura 1. Tipos de cateter para medição de fluxo com Doppler. No topo, cateter angiográfico de 6 French. No meio, cateter French Tracker (Target Therapeutics) para medida de gradiente de pressão. Abaixo, Doppler Flowire® de 0,014 polegada (Cardiometrics, Inc.; Mountain View, CA, EUA), acoplado a um cateter de ultra-som intracoronário de 2,9 French (CVIS, Palo Alto, CA, EUA), com cateter-guia de 8 French (escala de 1 mm).

Um analisador em tempo real provê exposição contínua dos dados do espectro do Doppler, em um monitor de vídeo. A área do corte transversal do fio-guia com Doppler, 0,164 mm², equivale a 21% da área do corte transversal de um cateter de 1 mm de diâmetro, o que não obstrui o fluxo sanguíneo, exceto nas estenoses muito graves. O analisador de velocidade do Doppler utilizado na análise intravascular tem sido extensamente validado, por mostrar correlação linear e segura com a velocidade de fluxo absoluta, calculada pela eletromanometria de fluxo ("in-line electromagnetic flow meters") ($r = 0,98$).

MÉTODO DE USO

O fio-guia com Doppler pode ser usado como o primeiro guia nas angioplastias de rotina em mais de 85% dos casos. Após a angiografia diagnóstica ou durante a intervenção percutânea, o guia com Doppler é inserido em um conector-Y de angioplastia, acoplado ao cateter-guia. É sempre necessária a administração de heparina endovenosa (5.000 UI a 10.000 UI em bolo). O guia é introduzido pela artéria coronária, sendo os dados de velocidade de fluxo basal obtidos proximal a 1 cm da lesão. A seguir, o guia é avançado no mínimo cinco a dez vezes o comprimento do diâmetro arterial, o que equivale a uma distância > 2 cm além do ponto de estenose, sendo, então, obtidos os dados da velocidade de fluxo distal⁽⁶⁾. A velocidade de fluxo deve ser também calculada na hiperemia coronária induzida por adenosina intracoronária (6 µg a 8 µg na artéria coronária direita, e 12 µg a 18 µg na artéria coronária esquerda). A reserva de velocidade de fluxo coronário é calculada como o quociente da velocidade média de fluxo hiperêmico pela velocidade média de fluxo basal (em repouso).

ESTÍMULO FARMACOLÓGICO HIPERÊMICO

O agente mais usado e que proporciona ação vasodilatadora máxima é a adenosina⁽⁷⁾. Nitroglicerina intracoronária deve ser administrada antes das medidas de reserva de velocidade de fluxo coronário, para minimizar qualquer efeito vasodilatador mediado pelo fluxo hiperêmico que possa subestimar a reserva de velocidade de fluxo⁽⁶⁾.

CRITÉRIOS HEMODINÂMICOS DE LESÃO CORONÁRIA IMPORTANTE

Reserva de velocidade de fluxo coronário absoluta

A reserva de velocidade de fluxo coronário absoluta, ou, simplesmente, reserva de velocidade de fluxo coronário, é definida como a velocidade de fluxo coronário hiperêmico dividida pela velocidade de fluxo coronário de repouso. O uso da reserva de velocidade de fluxo coronário para a análise hemodinâmica da estenose coronária está baseado no conceito de que a circulação coronária consiste de dois grandes componentes: o conduto (artérias epicárdicas) e a microcirculação (capilares e leito vascular miocárdico). Se a reserva de fluxo do vaso dilatado pós-estenose é normal, ambos os componentes são considerados normais. Em pacientes com reserva de velocidade de fluxo coronário anormal, avaliação específica subsequente da lesão-alvo deverá diferenciar a gravidade da obstrução do conduto dos distúrbios da microcirculação.

Um estudo, que analisou 150 pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais, mostrou valores de reserva de velocidade de fluxo coronário de $2,9 \pm 0,6$. Já nos pacientes com doença uniarterial, as medidas de reserva de velocidade de fluxo coronário nas artérias coronárias angiograficamente normais apresentaram valor de $2,6 \pm 0,957$. Nesse estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os territórios irrigados pelas artérias coronárias descendente anterior, circunflexa e direita.

Em estudos unicêntricos^(8, 9) e em um estudo multicêntrico⁽¹⁰⁾, reserva de velocidade de fluxo coronário < 2,0 foi descrita com sendo fortemente correlacionada a defeitos de perfusão no miocárdio submetido a estresse, seja pela análise da ecocardiografia bidimensional ou pela medicina nuclear. Nesses estudos, a presença de reserva de velocidade de fluxo coronário anormal teve alta sensibilidade (86% a 92%), alta especificidade (89% a 100%) e elevado valor preditivo (89% a 100%) para os déficits de perfusão miocárdica.

Diversos estudos têm confirmado que, nos pacientes com lesões intermediárias e reserva de velocidade de fluxo coronário > 2,0, a intervenção percutânea pode, seguramente, ser adiada⁽¹¹⁾. Contudo, a reserva de velocidade de fluxo coronário absoluta não é somente afetada pelo tamanho do conduto epicárdico, mas também pela integridade da microcirculação coronária⁽¹¹⁾.

Reserva de velocidade de fluxo coronário relativa

Considerando-se que a reserva de velocidade de fluxo coronário é similar nos territórios irrigados pelas três principais artérias coronárias, a avaliação constante do vaso-alvo e do vaso que não está sendo tratado (vaso-referência) pode diferenciar anormalidades na reserva de velocidade de fluxo coronário por doença hemodinâmica ou microvascular. Esse índice é calculado por meio do quociente da reserva de velocidade de fluxo coronário da lesão-alvo pela reserva de velocidade de fluxo coronário do vaso-referência.

Baumgart e colaboradores⁽¹²⁾ compararam as reservas de velocidade de fluxo coronário absoluta e relativa com a reserva de fluxo fracionada em 24 lesões coronárias com diâmetros de estenose que variavam entre 40% e 95%⁽¹²⁾. Nesse estudo, apenas a reserva de fluxo fracionada e a reserva de velocidade de fluxo coronário relativa demonstraram grande correlação com a porcentagem da área de estenose angiográfica (Fig. 2). Entretanto, outros pesquisadores^(11, 13, 14) não conseguiram duplicar esses resultados. Nesses estudos, não houve benefício adicional da análise com reserva de velocidade de fluxo coronário relativa quando comparada à reserva de velocidade de fluxo coronário absoluta, sendo demonstrada fraca correlação entre a reserva de fluxo fracionada e a reserva de velocidade de fluxo coronário relativa ($r = 0,64$) em 126 pacientes⁽¹¹⁾. Pode-se argumentar que as populações desses estudos eram diferentes da população do estudo de Baumgart e colaboradores⁽¹²⁾. Neste último, 18 de 21 pacientes apresentavam doença uniarterial, enquanto nos outros estudos a maioria dos pacientes tinha doença multiarterial. É possível que pacientes com doença uniarterial sejam mais beneficiados com o uso da reserva de velocidade de fluxo coronário relativa no auxílio da decisão clínica, visto que a presença de doença no vaso-referência influencia o resultado da reserva de velocidade de fluxo coronário relativa. Todavia, permanece controverso o uso da reserva de velocidade de fluxo coronário relativa na análise hemodinâmica de lesões intermediárias.

Reserva de fluxo fracionada

Um novo método de análise hemodinâmica de lesões coronárias foi recentemente introduzido na prática clínica. O conceito de reserva de

fluxo fracionada do miocárdio é definido como o fluxo máximo para o território miocárdico irrigado por determinada artéria coronária dividido pelo fluxo máximo considerado "normal" para a mesma distribuição⁽¹⁵⁾. Esse dado é independente de alterações da pressão sanguínea sistêmica ou da frequência cardíaca e não é afetado por distúrbios da microcirculação. Isso tem transformado a reserva de fluxo fracionada na melhor opção para definição da gravidade funcional de estenose coronária dentro do laboratório de hemodinâmica⁽¹⁶⁾. Além do mais, esse método leva em conta o suprimento de circulação colateral.

O procedimento para se calcular a reserva de fluxo fracionada inicia-se com a introdução de um cateter 6 French a 8 French pela artéria femoral, que é levado e posicionado no óstio coronário. O fio-guia para medida de pressão é conectado a sua interface, zerada, e introduzido por meio do cateter-guia até a posição em que o sensor fica próximo à extremidade distal do cateter-guia. Nessa posição, verificam-se dois registros de pressão exatamente idênticos e realiza-se a calibração. Se o cateter-guia apresentar furos laterais, uma pequena diferença de pressão estará presente. Nesse caso, para verificação de pressões iguais, deve-se retirar o cateter do óstio coronário. A verificação dos dois registros de pressão idênticos é extremamente importante e indispensável, devendo ser realizada antes e no final de cada procedimento (Fig. 3). A variação de pressão ("drift") durante o procedimento, se ocorrer, será notada ao final, sendo, então, necessário realizar correções nos cálculos.

O passo seguinte consiste em introduzir o guia até a porção distal do vaso, além da lesão, sendo, então, iniciada a administração intracoronária ou intravenosa de adenosina ou de outro medicamento vasodilatador. Quando o estado de hiperemia é alcançado, o guia é recuado da porção distal para a proximal e a reserva de fluxo fracionada é calculada como a razão da pressão média intracoronária distal (aferida pelo guia) pela pressão arterial média, na altura do óstio coronário (aferida pelo cateter-guia)⁽¹⁷⁾.

ESTÍMULO HIPERÊMICO COM ADENOSINA VIA INTRACORONÁRIA "VERSUS" VIA INTRAVENOSA

A adenosina administrada por via intracoronária⁽¹⁸⁾ é um agente extremamente seguro na indução da hiperemia máxima, pelo seu curto

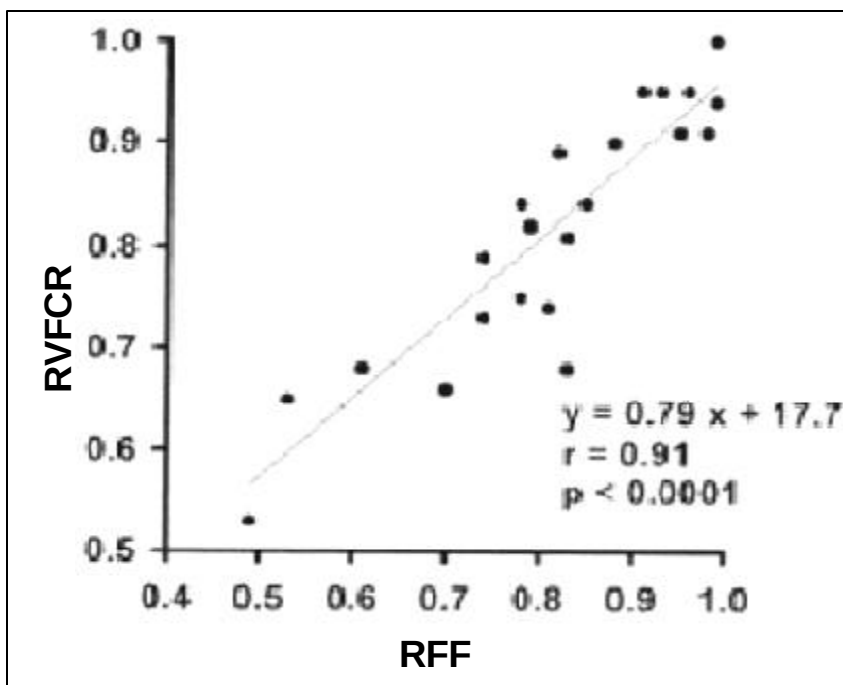


Figura 2. Relação entre reserva de velocidade de fluxo coronário relativa (RVFCR) e reserva de fluxo fracionada (RFF), demonstrando excelente correlação entre os resultados obtidos.

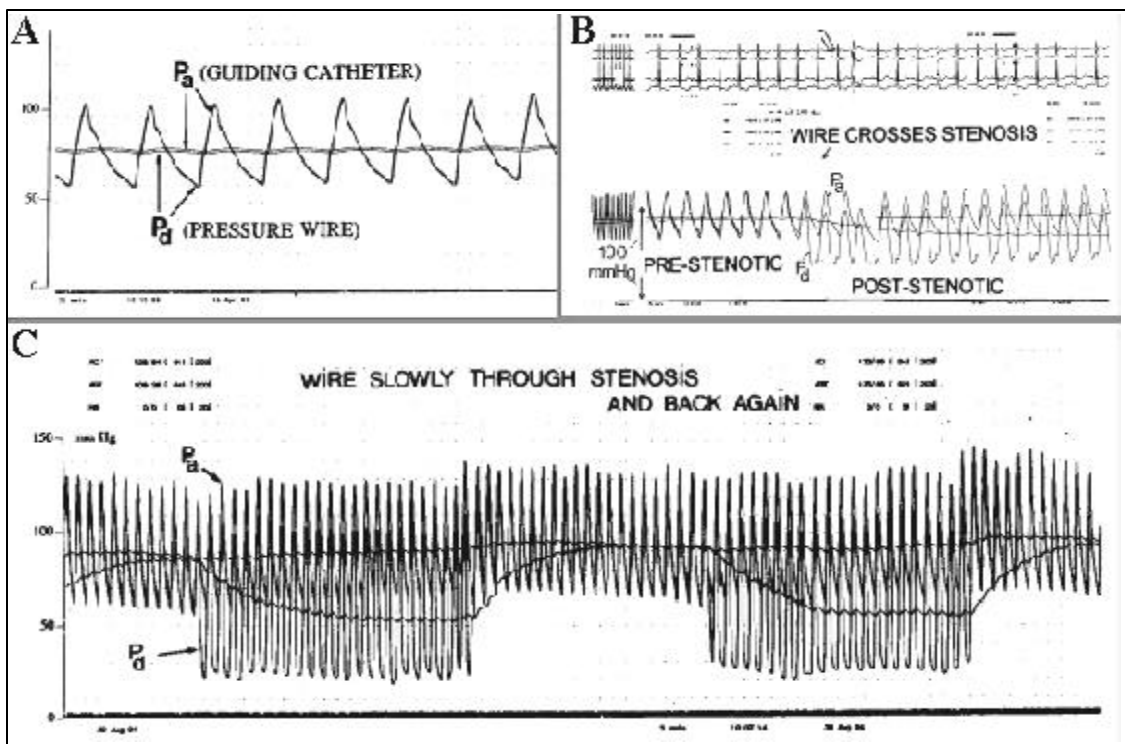


Figura 3. A) O guia medidor de pressão é avançado até a ponta do cateter-guia. Nesse nível, dois sinais de pressão idênticos são registrados: P_a , pelo cateter-guia, e P_d , pelo guia de pressão. B) O guia medidor de pressão atravessa a estenose, resultando em súbita queda da pressão coronária. Nota-se a mudança na curva de pressão fásica distal, com gradiente sistólico pequeno e gradiente diastólico elevado. C) Curva de recuo do cateter de pressão. O sensor é avançado e tracionado através da estenose, possibilitando definir exatamente o local desta.

tempo de ação (10 segundos). Sua curta ação acaba sendo sua principal limitação. Deve ser administrada na seguinte dosagem: 20 µg a 40 µg para a coronária esquerda e 15 µg a 30 µg para a coronária direita. Apresenta, porém, algumas desvantagens. Se for usado cateter-guia com furos laterais, uma considerável parte da droga, administrada por via intracoronária, será perdida na aorta ascendente, com distorções subseqüentes das medidas de pressão e dos cálculos da reserva de fluxo fracionada. O sinal e o registro da pressão aórtica têm que ser interrompidos para administração do fármaco para estímulo intracoronário, o que pode trazer alterações dos valores da pressão e, conseqüentemente, dos cálculos, com tendência a superestimar a reserva de fluxo fracionada e subestimar a gravidade da lesão.

A adenosina administrada por via intravenosa⁽¹⁹⁾ apresenta, como principais características: dosagem de 140 µg/kg/min a 160 µg/kg/min; ótima curva de recuo; melhor estímulo para obter informação fisiológica; pode diminuir a pressão arterial em 10% a 15%; sensação de queimação ou angina durante a infusão é comum, mas não indica isquemia, porém estímulo de fibras nervosas do coração, não devendo impressionar o intervencionista; e pode causar broncospasmo, não sendo indicada em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

TIPOS DE FIOS-GUIA PARA MONITORAÇÃO DE PRESSÃO

Existem dois tipos de fios-guia para monitoração de pressão: fio-guia com transmissão de fluxo, e fio-guia com manômetro microsensor.

O fio-guia com transmissão de fluxo, apesar de ter sido o método inicialmente utilizado nas medidas de reserva de fluxo fracionada, tem sido largamente substituído pelo método com microsensor. O único ainda disponível é o Scimed Informer (Scimed Inc.; Minneapolis, EUA).

Quanto ao fio-guia com manômetro microsensor, atualmente, existem dois sistemas, que possuem tecnologia de alta definição. Ambos têm diâmetro de 0,014 polegada, com sensores de pressão localizados a 3 cm da extremidade distal.

Um dos sistemas é o PressureWire® (Radi Medical Systems, Uppsala, Suécia), com experiência mundial de mais de 30 mil casos, e que pode ser utilizado como primeiro fio-guia em

quase todos os casos. O sensor de pressão, que é um sensor de pressão de resistência piezo, está localizado proximal à junção entre a porção radiopaca distal e a parte não-radiopaca do fio. A parte proximal do fio é adaptada a uma conexão especial. O sinal é transmitido para uma pequena interface que calibra cada sensor individualmente, conectada a um sistema de monitoração de pressão no laboratório de cateterismo. A variação tanto térmica como temporal foi muito testada clinicamente, e é menor que 5 mmHg/h. Uma vez calibrado, o sistema não necessita de novas calibrações, mesmo durante longos procedimentos. Quando o fio é desconectado do sistema, qualquer cateter-balão, cateter de ultra-som intracoronário ou outros equipamentos de intervenção podem ser avançados como na rotina normal. Para novas medições de pressão, o fio só necessita ser conectado novamente à interface (Fig. 4).

O outro sistema é o Wavewire® (Endosonics Inc.; Rancho Cordova, CA, EUA), que apresenta as mesmas características do PressureWire®, além de uma interface que traz a opção de recalibração eletrônica, chamada de normalização. Vale lembrar, no entanto, que a recalibração só pode ser realizada após o recuo do sensor de pressão para dentro do cateter-guia, e isso pode ser problemático durante o procedimento.

APLICAÇÃO CLÍNICA DA RESERVA DE FLUXO FRACIONADA

Com base no trabalho de Pijls e colaboradores⁽¹⁷⁾, um valor de reserva de fluxo fracionada < 0,75 indica lesão hemodinamicamente significativa⁽¹⁷⁾. Nesse estudo, os autores descreveram uma população estável de 45 pacientes com doença arterial coronária e função ventricular normal, nos quais a reserva de fluxo fracionada foi comparada a três diferentes métodos de investigação não-invasivos: teste com exercício na bicicleta, cintilografia com tálcio-201, e ecocardiograma de estresse com dobutamina. Para valores de reserva de fluxo fracionada < 0,75 (21 pacientes), foi demonstrada isquemia miocárdica reversível de forma inequívoca em pelo menos um teste não-invasivo. Todos esses testes positivos foram revertidos após angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica. Em 21 dos 24 pacientes com valor de reserva de fluxo fracionada > 0,75, todos os testes foram negativos e sem demonstração de isquemia, não sen-

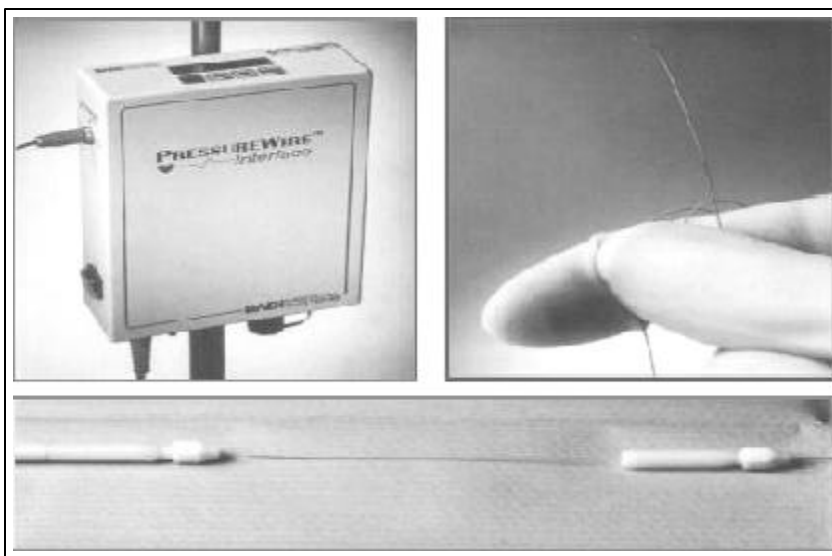


Figura 4. Fio-guia com medidor de pressão PressureWire XT® (Radi Medical Systems, Uppsala, Suécia) e interface correspondente (acima). A extremidade proximal do guia é desconectada e pode ser adaptada a uma conexão especial (abaixo).

do, dessa forma, realizado nenhum procedimento de revascularização.

Nenhuma intervenção foi necessária em 14 meses de seguimento nesse grupo de pacientes. A sensibilidade da reserva de fluxo fracionada na identificação de isquemia reversível foi de 88%, com especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 88%, e precisão diagnóstica de 93% (Fig. 5). Esses dados incluíram, ainda, pacientes com infarto prévio, doença multiarterial ou doença de tronco da coronária esquerda.

No estudo DEFER⁽²⁰⁾, recentemente apresentado, 325 pacientes foram submetidos a análise por reserva de fluxo fracionada de lesões intermediárias, tendo sido a angioplastia realizada apenas nos que tiveram reserva de fluxo fracionada $< 0,75$ (grupo referência; $n = 44$). Quando a reserva de fluxo fracionada era $> 0,75$, os pacientes foram randomizados para adiamento (grupo adiado; $n = 91$) ou para procedimento (grupo procedimento; $n = 90$) de angioplastia coronária transluminal percutânea.

Nos seguimentos de 12 e 24 meses, não foram verificadas diferenças em relação ao número de pacientes livres de eventos entre os grupos adiamento ("defer") e procedimento ("perform"): 93% vs. 89% em um ano e 88% vs. 83% em dois anos, respectivamente. Já no grupo refe-

rência, o número de pacientes livres de eventos foi menor (81% em um ano e 78% em dois anos). Com esses resultados, concluiu-se que a intervenção percutânea pode seguramente ser adiada quando a reserva de fluxo fracionada for $< 0,75$.

RESERVA DE FLUXO FRACIONADA APÓS INFARTO DO MIOCÁRDIO

A vasodilatação máxima do miocárdio é um pré-requisito para a determinação da reserva de fluxo fracionada. Nas regiões enfartadas, o fluxo miocárdio hiperê-

mico é menor que nas regiões que não sofreram infarto. Quanto menor o fluxo máximo, maior deve ser a gravidade da estenose capaz de produzir gradiente de pressão transstenose significativo. Para avaliar qual o valor de corte da reserva de fluxo fracionada para detectar ou excluir a ocorrência de isquemia miocárdica reversível em uma região parcialmente enfartada, 38 pacientes foram estudados após infarto do miocárdio⁽²¹⁾. Foram realizados testes com MIBI (repouso vs. adenosina) e reserva de fluxo fracionada antes e depois de angioplastia com sucesso. O diâmetro de estenose (DS%) foi calculado pela angiografia coronária quantitativa, diminuindo de $64\% \pm 13\%$ pré-intervenção para $13\% \pm 8\%$ pós-intervenção. Antes da angioplastia, os resultados da cintilografia com MIBI demonstraram má-distribuição MIBI (+) e MIBI (-) em 31 e 7 pacientes, respectivamente; 28 casos com MIBI (+) reverteram para MIBI (-) após a angioplastia, validando os resultados positivos e negativos do MIBI. O valor preditivo de reserva de fluxo fracionada $> 0,75$ para o MIBI (-) foi de 85% e o valor preditivo de reserva de fluxo fracionada $< 0,75$ para MIBI (+) foi de 80%. Esses valores foram de 93% e 96% quando se consideraram, isoladamente, apenas os MIBIs positivos ou negativos.

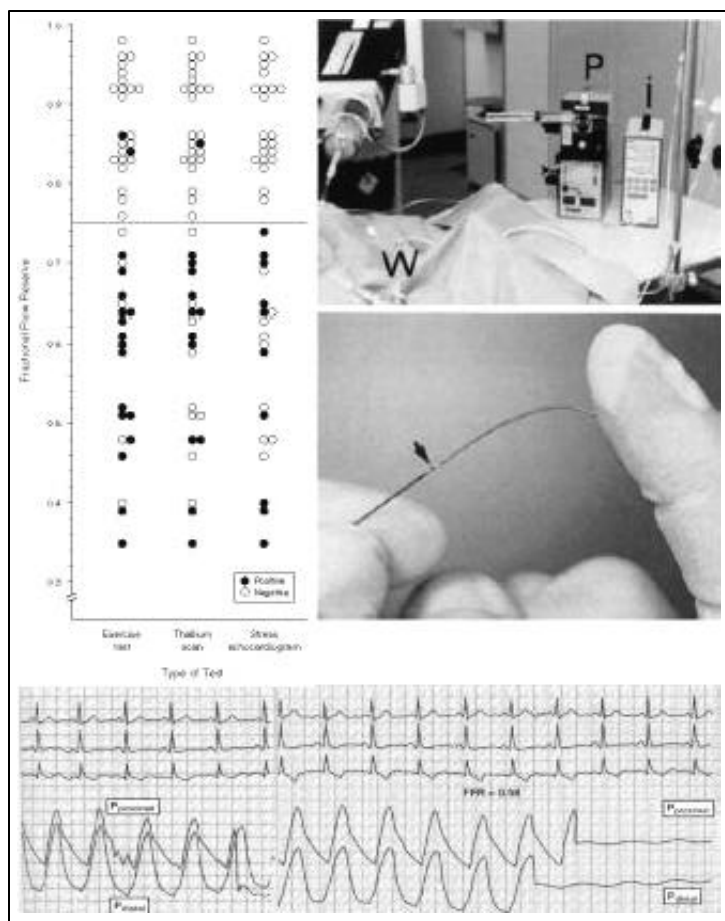


Figura 5. Acima, à esquerda, painel demonstrando a relação entre a reserva de fluxo fracionada e os resultados dos três testes não-invasivos⁽¹⁷⁾. Acima, à direita, figura ilustrando laboratório de cateterismo no momento da medição das pressões, mostrando a bomba infusora de adenosina (P) e a interface entre o cateter de pressão e o monitor de registro das curvas de pressão (I). Abaixo, painel com os traçados de pressão arterial das porções proximal e distal, em estenose intermediária da artéria descendente anterior da coronária esquerda de paciente com teste funcional positivo. A reserva de fluxo fracionada de 0,56 é consistente com lesão hemodinamicamente significativa.

clínico ou cirúrgico⁽²²⁾.

Em 54 pacientes com estenose duvidosa de tronco de coronária esquerda, foram analisados o diâmetro luminal mínimo, o DS% e a reserva de fluxo fracionada do segmento doente. A indicação para tratamento clínico ou cirúrgico

RESERVA DE FLUXO FRACIONADA EM LESÕES LONGAS E DOENÇA DIFUSA

Pacientes com doença coronária difusa apresentam queda progressiva da pressão. Para diferenciar esse fenômeno do gradiente transtenótico, deve-se realizar a manobra de recuo ou tração do sensor de pressão na hiperemia máxima. Quando a queda de pressão ocorre em função de estenose focal, considera-se a possibilidade de realizar intervenção percutânea.

RESERVA DE FLUXO FRACIONADA E ESTENOSE DE TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA

A decisão sobre a melhor forma de tratamento para pacientes com estenose de tronco de coronária esquerda duvidosa é difícil. Essa questão foi investigada usando-se a reserva de fluxo fracionada para decidir entre tratamento

co foi baseada no valor da reserva de fluxo fracionada de 0,75. Em 24 pacientes (44%), a reserva de fluxo fracionada do tronco de coronária esquerda foi $\geq 0,75$, sem indicação de isquemia, não sendo, dessa forma, realizada a revascularização miocárdica, e os pacientes foram mantidos no grupo de acompanhamento clínico. Desse grupo, 16 pacientes foram tratados apenas com medicação, 7 pacientes foram submetidos a intervenção percutânea de lesão em uma coronária não localizada no segmento do tronco de coronária esquerda, e 1 paciente foi submetido a troca de válvula aórtica. No grupo remanescente (cirúrgico), os 30 pacientes (56%) submetidos a revascularização apresentaram isquemia induzida e reserva de fluxo fracionada $< 0,75$. Os grupos de tratamento clínico e cirúrgico não puderam ser diferenciados pelo DS% ($42\% \pm 9\%$ vs. $43\% \pm 10\%$, respectivamente), mas foram significativamente diferentes em relação ao diâmetro luminal mínimo ($2,35 \text{ mm} \pm 0,46 \text{ mm}$ vs. $1,95 \text{ mm} \pm 0,39 \text{ mm}$, respec-

tivamente; $p < 0,005$). Durante o acompanhamento de 29 ± 15 meses, não ocorreram mortes no grupo de tratamento clínico, 2 pacientes foram submetidos a angioplastia de uma lesão não localizada no tronco de coronária esquerda, e 3 casos necessitaram de revascularização após dois anos, pela progressão da doença coronária. No grupo cirúrgico, 1 paciente morreu 29 dias após o procedimento, 1 paciente sofreu infarto do miocárdio na parede anterior durante a intervenção, e 3 pacientes necessitaram de reoperação no pós-operatório inicial. Não ocorreram eventos tardios no grupo cirúrgico.

Esse estudo permite verificar a segurança do índice de reserva de fluxo fracionada no apoio à decisão do tipo de tratamento das lesões de tronco de coronária esquerda duvidosas. Se a reserva de fluxo fracionada for $< 0,75$, é muito provável que a isquemia reversível esteja sendo causada pela estenose e deve ser indicada a revascularização. Se a reserva de fluxo fracionada for $> 0,75$, não está indicado procedimento cirúrgico e o prognóstico em cinco anos é excelente.

As pressões coronárias distais e proximais são calculadas durante a hiperemia máxima. Se a reserva de fluxo fracionada for $\geq 0,75$, nenhum procedimento de revascularização deve ser indicado. Se a reserva de fluxo fracionada for $< 0,75$, é recomendado procedimento de revascularização miocárdica. Esses valores de referência foram obtidos em uma população selecionada, por meio de administração endovenosa contínua de adenosina. Assim, esses números de corte devem ser interpretados com cautela ao se utilizar outra via de infusão (ou seja, a intracoronária) ou outros fármacos, e em populações com características anatômicas específicas.

AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA COM DOPPLER INTRACORONÁRIO PÓS-INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA

Um resultado subótimo pode estar associado a elevadas taxas de reestenose, assim como a eventos cardíacos adversos, como oclusão aguda do vaso. Atualmente, está bem documentado que, após a intervenção coronária, o resultado angiográfico pode ser enganoso.

Um estudo europeu multicêntrico e prospectivo, o DEBATE ("Doppler Endpoint Balloon Angioplasty Trial Europe")⁽²³⁾, avaliou o valor preditivo das medidas de velocidade de fluxo coro-

nário em 224 pacientes submetidos a angioplastia com balão de um único vaso. A reserva de velocidade de fluxo coronário pós-estenose foi medida e comparada com eventos clínicos iniciais e tardios, tendo sido menor nos pacientes que tiveram eventos iniciais (2,73 vs. 2,22; $p < 0,05$). Além disso, a combinação de reserva de velocidade de fluxo coronário pós-procedimento acima de 2,5 com resultado anatômico ótimo (diâmetro de estenose angiográfica $< 35\%$) identificou pacientes com boa evolução a curto e a longo prazos (Fig. 6).

Dessa forma, esse estudo clássico estabeleceu, pela primeira vez, que os dados fisiológicos traziam importante valor prognóstico no seguimento da intervenção percutânea, especialmente quando combinados a dados anatômicos, os quais estão sempre disponíveis no laboratório de cateterismo.

Em relação ao uso da reserva de velocidade de fluxo coronário para o cálculo do grau de estenose residual, algumas considerações precisam ser feitas, como a necessidade de vasodilatação adequada da microcirculação coronária^(24, 25), a grande dependência da pressão sanguínea e das mudanças de frequência cardíaca⁽²⁶⁾, e a presença de elevação inapropriada da velocidade de fluxo sanguíneo no repouso, que podem influenciar os resultados da reserva de velocidade de fluxo coronário relativa pós-intervenção⁽²⁶⁻²⁸⁾.

O aumento da velocidade de repouso pode ser explicado por muitos fatores, como: 1) demora na recuperação da auto-regulação⁽²⁹⁾; 2) hiperemia pós-oclusão⁽³⁰⁾; e 3) elevação crônica da demanda de oxigênio pelo miocárdio nos pacientes hipertensos. Nossa experiência, a partir do estudo DEBATE II, é que a elevação da velocidade de repouso ocorre não somente no vaso-alvo, mas também no vaso-referência⁽³¹⁾. Além disso, alguns pacientes baixaram a velocidade de fluxo pós-implante de stent, enquanto outros persistiram com a elevação até seis meses de seguimento⁽³²⁾.

ALTERAÇÕES DO FLUXO CORONÁRIO PÓS-IMPLANTE DE STENT

As imagens de ultra-som e os dados do fluxo Doppler têm demonstrado que um resultado angiográfico ótimo da angioplastia tradicional com balão pode não corresponder à realidade. Se a reserva de velocidade de fluxo coronário

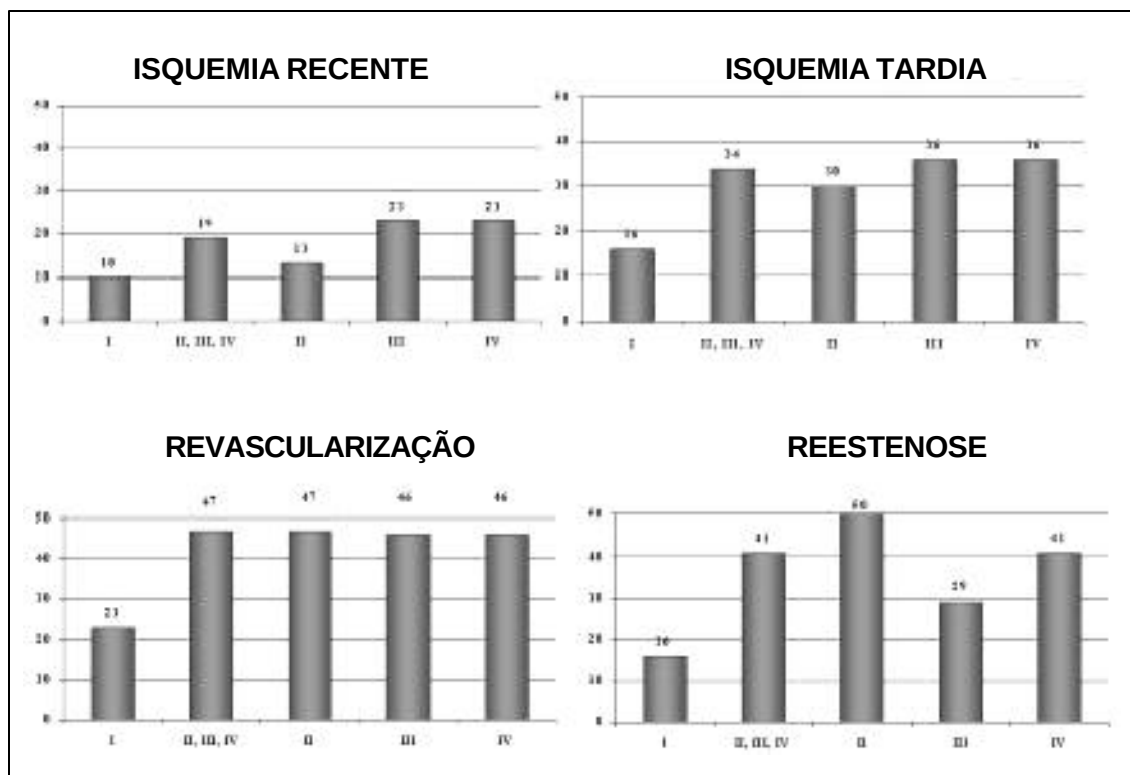


Figura 6. Porcentual de incidência de recorrência dos sintomas e/ou da isquemia, necessidade de revascularização e reestenose angiográfica nos 4 subgrupos, de acordo com o diâmetro de estenose residual e a reserva de velocidade de fluxo coronário pós-angioplastia. Grupo I, n = 44, diâmetro de estenose $\leq 35\%$ e reserva de velocidade de fluxo coronário $> 2,5$. Grupos II+III+IV, n = 158, diâmetro de estenose $> 35\%$ e reserva de fluxo coronário $\leq 2,5$. Grupo II, n = 60, diâmetro de estenose $> 35\%$ e reserva de velocidade de fluxo coronário $> 2,5$. Grupo III, n = 42, diâmetro de estenose $\leq 35\%$ e reserva de velocidade de fluxo coronário $\leq 2,5$. Grupo IV, n = 56, diâmetro de estenose $> 35\%$ e reserva de velocidade de fluxo coronário $\leq 2,5$.

permanecer anormal pós-procedimento por estreitamento luminal indesejado, um stent coronário deveria normalizar a reserva de velocidade de fluxo coronário. Dessa forma, a decisão por implante de stent ou pelo uso de cateter-balão adicional após angioplastia coronária transluminal coronária pode ser facilitada pelos dados fisiológicos. Um estudo avaliou o uso das medidas de reserva de velocidade de fluxo coronário e do ultra-som intravascular em 42 pacientes, antes e depois de serem submetidos a angioplastia ou implante de stent eletivo⁽³³⁾. O porcentual de diâmetro de estenose decresceu de 84% para 37% pós-intervenção e 8% pós-implante de stent, associado a aumento da reser-

va de velocidade de fluxo coronário (1,7 para 1,9 e 2,9, respectivamente). A reserva de velocidade de fluxo coronário após implantação do stent foi similar às reservas normais nos vasos-referência. Não houve relação entre reserva de fluxo e porcentual de diâmetro de estenose angiográfica.

O grande aumento da reserva de velocidade de fluxo coronário pós-stent comparado com os valores pós-balão sugere que a reserva de velocidade de fluxo coronário pós-stent está relacionada a expansão adicional do lúmen, a qual nem sempre é demonstrada pela angiografia (Fig. 7). No entanto, dados do nosso grupo apóiam um conceito um pouco diferente: a reserva

de velocidade de fluxo coronário pós-stent somente seria elevada se a microcirculação fosse capaz de otimizar sua resposta vasodilatadora. Em 112 pacientes com reserva de velocidade de fluxo coronário anormal logo após dilatação com balão, apenas 26% tiveram reserva de velocidade de fluxo coronário normalizada pós-implante de stent.

Seguindo os resultados encorajadores do DEBATE II, estudos testando o conceito de implante de stent provisional (balão com stent na retaguarda), usando estratégias de intervenção orientadas por dados anatômicos e fisiológicos,

foram desenhados na tentativa de se chegar a um resultado ótimo tanto anatômico como funcional. Isso limitaria o implante desnecessário de stent. O índice da reserva de velocidade de fluxo coronário foi usado nos estudos DESTINI (reserva de velocidade de fluxo coronário $< 2,0$) e DEBATE II (reserva de velocidade de fluxo coronário $< 2,5$). Em geral, esses dois estudos não demonstraram vantagens do conceito de stent provisional em termos de custo e/ou benefício clínico quando se comparou angioplastia com balão guiada por Doppler e angiografia coronária quantitativa "versus" implante primário de stent.

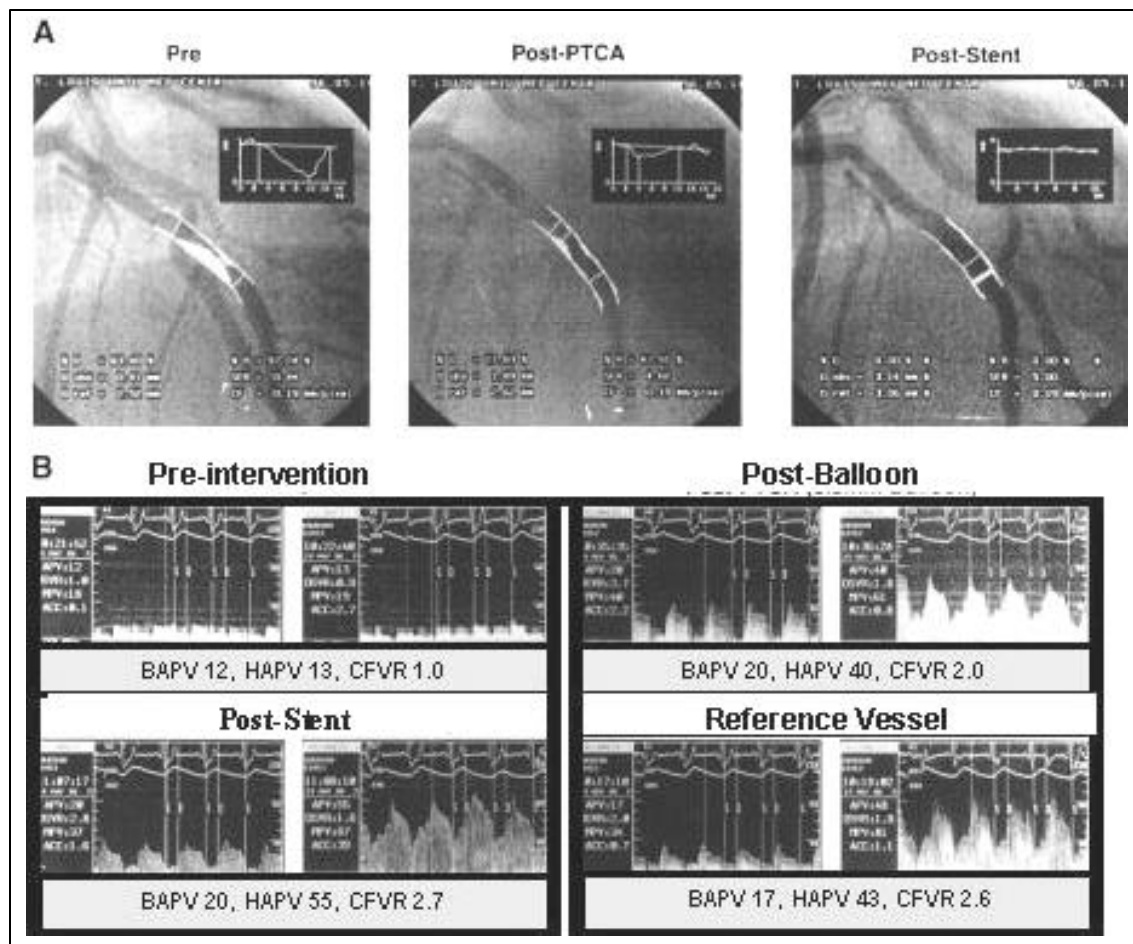


Figura 7. A) Análises pela angiografia coronária quantitativa pré-procedimento (Pre), pós-balão (Post-PTCA) e pós-stent (Post-Stent), respectivamente. B) Em sequência, registros e análises de fluxo Doppler pré-intervenção (Pre-intervention), pós-balão (Post-Balloon), pós-stent (Post-Stent) e no vaso de referência (Reference Vessel), ilustrando a melhora da reserva de velocidade de fluxo coronário pós-stent baseada, principalmente, no aumento da velocidade de fluxo hiperêmico, que sugere alargamento luminal.

DINÂMICA DO FLUXO CORONÁRIO PÓS-INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Em pacientes com infarto do miocárdio transmural, o sucesso da terapia de reperfusão não está apenas associado à desobstrução do conduto, mas, também, à melhora das anormalidades da microcirculação coronária. Assim, entre os mecanismos propostos para o fluxo TIMI 2 incluem-se a estenose residual e/ou o dano microvascular (fenômeno de “no-reflow”). A diferenciação entre essas duas entidades tem importantes implicações na terapia e na recuperação da função ventricular esquerda. Os padrões de fluxo coronário distinguem-se da seguinte maneira (Tab. 1):

— na estenose residual, há velocidade de fluxo lenta, tempo de desaceleração diastólica pro-

fluxo TIMI 3 pós-implante de stent. Em contraste, nenhum paciente com padrão característico de fenômeno de “no-reflow” apresentou melhora do fluxo TIMI pós-implante de stent. O reestudo de um ano mostrou que aqueles pacientes com melhora do fluxo pós-implante de stent tiveram recuperação da mobilidade da parede ventricular, enquanto aqueles que continuaram com fluxo TIMI 2 pré-implante de stent apresentaram recuperação pobre da função ventricular.

RESERVA DE VELOCIDADE DE FLUXO CORONÁRIO RELATIVA

Haude e colaboradores⁽³⁵⁾, recentemente, descreveram que valores de reserva de velocidade de fluxo coronário relativa pós-intervenção > 0,88 ($p < 0,001$) foram preditores de bons re-

Tabela 1. Padrão de fluxo coronário em pacientes com fluxo TIMI 2 pós-angioplastia primária no infarto do miocárdio.

	Índice de velocidade diastólica/sistólica	Tempo de desa- celeração diastólica	Fluxo retrógrado sistólico	Fluxo TIMI com stent
Estenose residual	+	+++	Ausente	Aumento
“No reflow”	-	+	Presente	Sem mudança

longado e menor índice de velocidade diastólica/sistólica;
— o fenômeno de “no-reflow” está associado a fluxo retrógrado sistólico, tempo rápido de desaceleração diastólica e índice de velocidade diastólica/sistólica negativo.

Assim, o índice de velocidade diastólica/sistólica pode também ser útil na decisão de uma dilatação adicional e/ou de implante de stent ao invés de iniciar medidas direcionadas à melhora da função microvascular (adenosina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, verapamil ou nitroglicerina).

Melhoras nos pacientes com estenose residual que receberam stent são esperadas, a não ser naqueles com evidência de dano microvascular. Isso foi examinado em um estudo no qual 35 pacientes foram submetidos a angioplastia primária com sucesso⁽³⁴⁾. Dos 22 pacientes que apresentavam fluxo TIMI 2 pós-intervenção relacionado à estenose residual, 67% obtiveram

sultados clínicos a longo prazo (6,8% de incidência de eventos cardíacos maiores em 6 meses)⁽³⁵⁾.

Além disso, pacientes com valor de reserva de velocidade de fluxo coronário relativa > 0,88 e diâmetro de estenose residual < 11,2% tiveram apenas 1,5% de eventos na evolução. Entretanto, a reserva de velocidade de fluxo coronário relativa não foi preditora de resultados clínicos de longo prazo em uma subanálise do estudo DEBATE II.

RESERVA DE FLUXO FRACIONADA

Seguindo a angioplastia com balão, Bech e colaboradores⁽³⁶⁾ observaram que uma reserva de fluxo fracionada > 0,90 indicava pacientes com muito baixo risco de grandes eventos (Fig. 8A). Posteriormente, outros autores⁽³⁷⁾ descreveram uma concordância entre a reserva de fluxo fracionada e o ultra-som intracoronário pós-

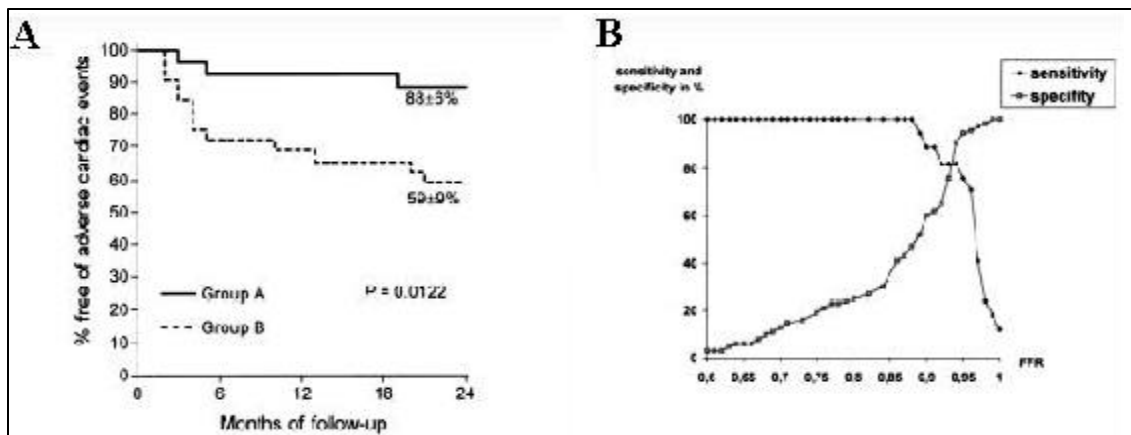


Figura 8. A) Curva de sobrevida livre de eventos. Grupo A indica 26 pacientes que obtiveram ótimo resultado angiográfico (diâmetro de estenose residual $\leq 35\%$) e ótimo resultado funcional (reserva de fluxo fracionada $\geq 0,90$). Grupo B indica 32 pacientes com reserva de fluxo fracionada subótima ou diâmetro de estenose $> 35\%$. B) Resultado de reserva de fluxo fracionada no seguimento pós-implante de stent. A curva de análise do "Receivers Operating Curve" (ROC) determina o valor de reserva de fluxo fracionada de 0,94 como o melhor valor preditor de eventos cardíacos em seis meses.

implante de stent. Nesse estudo, 30 pacientes foram submetidos a implante de stent com aumentos sucessivos de insuflação, começando com 6 atm e aumentando progressivamente até 14 atm, se necessário. Avaliações concomitantes com angiografia coronária quantitativa, ultra-som intracoronário e reserva de fluxo fracionada foram realizadas a cada incremento de 2 atm. Se qualquer uma das três técnicas não encontrasse resultado ótimo, a pressão de insuflação era aumentada até que fosse encontrado resultado ótimo do implante do stent. Finalmente, o resultado ótimo foi obtido em: 24 pacientes de acordo com a angiografia coronária quantitativa, 17 pacientes pelo ultra-som intracoronário, e 19 pacientes de acordo com as medidas de pressão coronária. No total, foram realizadas 81 análises, utilizando ultra-som e medidas de pressão coronária, as quais apresentaram resultados concordantes em 91% dos casos ($p < 0,00001$). Por outro lado, a angiografia coronária quantitativa demonstrou pequena concordância com o ultra-som e com a reserva de fluxo fracionada (48% e 46%, respectivamente). Um valor de reserva de fluxo fracionada de corte de 0,94 foi preditor de ótimos resultados de implante de stent pelos critérios do ultra-som (Fig. 8B).

CONCLUSÃO

Em resumo, os dados de pressão e de velocidade de fluxo têm sido utilizados na análise do significado hemodinâmico das lesões coronárias, seja previamente ou no seguimento da intervenção percutânea. Nós priorizamos o uso da reserva de fluxo fracionada por ser de fácil realização, por não sofrer influência das alterações hemodinâmicas e, ainda, por serem muito confiáveis no que diz respeito à predição de eventos clínicos. O adiamento da intervenção é considerado seguro em pacientes com valor de reserva de fluxo fracionada pré-procedimento $\geq 0,75$, ou $\geq 0,9$ nos casos pós-angioplastia, ou $\geq 0,94$ em pacientes submetidos a implante de stent.

A reserva de velocidade de fluxo coronário nos proporciona uma informação integrada, considerando a condutância do vaso e a função microvascular, o que pode ser relevante em casos especiais, como pacientes com dor no peito e artérias coronárias normais, análise da função endotelial em transplantados e seguimento da intervenção percutânea primária. Informações adicionais são necessárias para que o uso da reserva de velocidade de fluxo coronário relativa seja mais difundido.

ROLE OF THE CORONARY PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT FOR GUIDING PERCUTANEOUS INTERVENTIONS

MARIANO ALBERTAL, AMANDA G. M. R. SOUSA, J. EDUARDO SOUSA

Thanks to recent advances in miniaturization of percutaneous devices, the assessment of coronary blood pressure and flow has been feasible and safe. Many times at the cardiac catheterization laboratory, the interventionist faces the difficult task to define the severity of a coronary lesion without the aid of a non-invasive diagnostic test. Due to that, several invasive tools have been developed to assess the hemodynamic severity of those coronary lesions. By intracoronary Doppler, an absolute coronary flow velocity reserve index (hyperaemic/resting average peak velocity, coronary flow velocity reserve) > 2.0 is strongly associated with normal myocardial perfusion, reassuring that an attempt to revascularize that particular coronary lesion is not needed. However, the coronary flow velocity reserve is dependant on the integrity of the microcirculation and could lead to low coronary flow velocity reserve results especially in diabetics. In contrast to the latter, the fractional flow reserve (distal/proximal pressures at maximal hyperaemia) is independent of status of the microcirculation and changes in the patient's hemodynamic. A fractional flow reserve > 0.75 suggest no significant obstruction in flow is present. After the procedure, a coronary flow velocity reserve > 2.5 when coupled with a percentage diameter stenosis $< 35\%$ is predictive of a good long term outcome. The fractional flow reserve following stent implantation should be equal or greater than 0.96 in order to avoid sub-optimal stent deployment. The data supporting fractional flow reserve as a prior to the procedure and for guiding percutaneous interventions appears more robust than for the coronary flow velocity reserve. Due to the latter and its relative ease of use, we favour the utilization of fractional flow reserve whenever physiological assessment is appropriate.

Key words: intracoronary Doppler, catheterization, coronary blood flow.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:180-95)

RSCESP (72594)-1205

REFERÊNCIAS

1. Gould KL, Kelley KO. Physiological significance of coronary flow velocity and changing stenosis geometry during coronary vasodilation in awake dogs. *Circ Res* 1982;50(5):695-704.
2. Feigl EO. Coronary autoregulation. *J Hypertens* 1989;7(4 suppl):S55-S58; discussion S59.
3. DeFily DV, Chilian WM. Coronary microcirculation: autoregulation and metabolic control. *Basic Res Cardiol* 1995;90(2):112-8.
4. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(2):459-74.
5. Baim D, Grossman W. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 6th ed. pp.239-43.
6. Doucette JW, Core PD, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85(5):899-911.
7. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1154-60.
8. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-60.
9. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood

- flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91(7):1944-51.
10. Heller LI, Cates C, Popma J, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997;96:484-90.
 11. Meuwissen M, Chamuleau SA, Sielwes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184-7.
 12. Baumgart D, Haude M, Goerge G, et al. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1998;98:40-6.
 13. Verberne HJ, Piek JJ, van Liebergen RA, et al. Functional assessment of coronary artery stenosis by Doppler derived absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in comparison with (99m)Tc MIBI SPECT. *Heart* 1999;82:509-14.
 14. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Snut BL, et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-22.
 15. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-67.
 16. Pijls NH, Van Gelder B, van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow [see comments]. *Circulation* 1995;92:3183-93.
 17. Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
 18. Wilson R, Wyche K, Christensen BV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.
 19. Kern MJ, Deligonue U, Tatineni S, et al. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:718-29.
 20. Gregorini L, Marco J, Bernies M, Cassagneau B, Pomidossi G, Anguissola GB, et al. The alpha-1 adrenergic blocking agent urapidil counteracts post rotational atherectomy "elastic recoil" where nitrates have failed. *Am J Cardiol* 1997;79:1100-3.
 21. De Bruyne B, Pijls NH, Bartuner J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:514.
 22. Bech G, Droste H, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve for decision making in equivocal left main coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000;21:513.
 23. Serruys PW, di Mario C, Piek J, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997;96:3369-77.
 24. Uren NG, Crake T, Lefray DC, et al. Altered resistive vessel function after coronary angioplasty is not due to reduced production of nitric oxide. *Cardiovasc Res* 1996;32:1108-14.
 25. Gregorini L, Marco FJ, Palombo C, et al. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:992-1001.
 26. Albertal M, et al. Flow velocity profile of the stented and non-stented optimal and suboptimal group. *Eur Heart J* 1999;20:372.
 27. Kern MJ, Puri S, Bach RG, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms. *Circulation* 1999;100(25):2491-8.
 28. van Liebergen RA, Piek JJ, Kach KT, et al. Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve. *Circulation* 1998;98:2133-40.
 29. Uren NG, Crake T, Lefray D, et al. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:612-21.
 30. Ito BR, Libraty DH, Engler RL. Effect of transient coronary occlusion on coronary blood

- flow autoregulation, vasodilator reserve and response to adenosine in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:858-67.
31. Albertal M, et al. Uncomplicated moderate coronary artery dissections after balloon angioplasty — good outcome without stenting. *Heart*. In press.
 32. Albertal M, et al. Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J*. In press.
 33. Kern MJ, Dupouy P, Drury JH, et al. Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: a combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1520-7.
 34. Akasaka T, Yohida K, Kawamoto T, et al. Relation of phasic coronary flow velocity characteristics with TIMI perfusion grade and myocardial recovery after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and rescue stenting. *Circulation* 2000;101:2361-7.
 35. Haude M, Baumgart D, Verna E, et al. Intracoronary Doppler- and quantitative coronary angiography-derived predictors of major adverse cardiac events after stent implantation. *Circulation* 2001;103:1212-7.
 36. Bech GJ, Pijls HJ, de Bruyne B, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999;99:883-8.
 37. Hanekamp CE, Koolen JJ, Pijls NH, et al. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999;99:1015-21.
 38. Ferrari M, Schnell B, Werner GS, et al. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(1):82-7.
 39. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:449-58.
 40. Ofili EO, Kern MJ, Labovitz AJ, et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:308-16.
 41. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation. *Circulation* 1988;62:1301-2.
 42. Kern MJ, Deligonul U, Serota H, et al. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:229-36.
 43. van der Voort PH, van Hagen E, van Gelder H, et al. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:120-5.
 44. Pijls NH, Aengevaeren WR, Uijen GJ, et al. Concept of maximal flow ratio for immediate evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty result by videodensitometry. *Circulation* 1991;83:854-65.