



ARTIGO RECOMENDADO DO MÊS

Comentário a: «Resultados clínicos e de custo-eficácia da intervenção coronária percutânea guiada por reserva de fluxo coronário em doentes com doença coronária estável: seguimento a três anos do estudo FAME-2 (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation)»

Comment on: «Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation)»

William F. Fearon, Takeshi Nishi, Bernard De Bruyne, Derek B. Boothroyd, Emanuele Barbato, Pim Tonino, Peter Jüni, Nico H. J. Pijls, Mark A. Hlatky, for the FAME 2 Trial Investigators. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) *Circulation* **117**:031907

Abstract

Background: Previous studies found that percutaneous coronary intervention (PCI) does not improve outcome compared with medical therapy (MT) in patients with stable coronary artery disease, but PCI was guided by angiography alone. FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) compared PCI guided by fractional flow reserve with best MT in patients with stable coronary artery disease to assess clinical outcomes and cost-effectiveness.

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.12.001>
0870-2551/

Methods: A total of 888 patients with stable single-vessel or multivessel coronary artery disease with reduced fractional flow reserve were randomly assigned to PCI plus MT (n = 447) or MT alone (n = 441). Major adverse cardiac events included death, myocardial infarction, and urgent revascularization. Costs were calculated on the basis of resource use and Medicare reimbursement rates. Changes in quality-adjusted life-years were assessed with utilities determined by the European Quality of Life-5 Dimensions health survey at baseline and over follow-up.

Results: Major adverse cardiac events at 3 years were significantly lower in the PCI group compared with the MT group (10.1% versus 22.0%; $P < 0.001$), primarily as a result of a lower rate of urgent revascularization (4.3% versus 17.2%; $P < 0.001$). Death and myocardial infarction were numerically lower in the PCI group (8.3% versus 10.4%; $P = 0.28$). Angina was significantly less severe in the PCI group at all follow-up points to 3 years. Mean initial costs were higher in the PCI group (\$9944 versus \$4440; $P < 0.001$) but by 3 years were similar between the 2 groups (\$16 792 versus \$16 737; $P = 0.94$). The incremental cost-effectiveness ratio for PCI compared with MT was \$17 300 per quality-adjusted life-year at 2 years and \$1600 per quality-adjusted life-year at 3 years. The above findings were robust in sensitivity analyses.

Conclusions: PCI of lesions with reduced fractional flow reserve improves long-term outcome and is economically attractive compared with MT alone in patients with stable coronary artery disease.

William F. Fearon, Takeshi Nishi, Bernard De Bruyne, Derek B. Boothroyd, Emanuele Barbato, Pim Tonino, Peter Jüni, Nico H. J. Pijls, Mark A. Hlatky, for the FAME 2 Trial Investigators. *Circulation* **117**:031907

Comentário

Importância da avaliação funcional no tratamento da doença coronária

O tratamento da doença coronária estável tem como objetivos essenciais melhorar os sintomas do doente e/ou prolongar a sobrevida e assenta em dois pilares principais, a terapêutica médica e a revascularização. A capacidade de a revascularização aliviar os sintomas (e/ou permitir o seu controlo com menos fármacos anti-iscuémicos) é bem reconhecida e facilmente perceptível na nossa prática clínica

diária. No entanto, o seu impacto no prognóstico dos doentes depende de se conseguir reverter áreas extensas de isquemia, daí a importância de ser feita orientada por exames de documentação de isquemia.^{1,2} Essa avaliação funcional deveria idealmente ser obtida de modo não invasivo previamente à referência do doente para cateterismo cardíaco, mas na prática clínica com frequência os doentes são referenciados para coronariografia sem exames de isquemia ou com exames duvidosos e inconsistentes com a doença objetivada na coronariografia e/ou que não permitem a localização da isquemia, como é o caso da prova de esforço. É aqui que se insere a relevância da avaliação funcional no laboratório de hemodinâmica, que tem vindo a ser cada vez mais adotada nos últimos anos para decidir e guiar a estratégia de revascularização, são vários os trabalhos que validaram essa estratégia, não só ao permitir diferir com segurança a intervenção em lesões não significativas,³ mesmo em longo prazo,⁴ reclassificar a gravidade e o número de lesões (Syntax funcional)⁵ e com frequência levar a uma mudança de estratégia na sala.^{6,7} Esse último aspeto foi bem ilustrado pelo registo nacional multicêntrico POST-IT, que incluiu 918 doentes de 19 centros nacionais, em 44% dos casos o resultado do FFR alterou a estratégia de revascularização pensada inicialmente e baseada apenas na angiografia.⁷ É assim no âmbito da fisiologia coronária que se insere o artigo recomendado do mês, no qual os autores descrevem os resultados a três anos do importante estudo FAME-2.⁸

Resultados e relevância clínica do presente estudo

O estudo FAME-2 incluiu 888 doentes com doença coronária estável em 28 centros dos EUA e Europa, aleatorizados após coronariografia para angioplastia *versus* terapêutica médica aprimorada em lesões funcionalmente significativas (FFR < 0,80). O estudo foi precocemente interrompido por uma clara superioridade do grupo da intervenção na ocorrência do evento composto de morte, enfarte agudo do miocárdio e revascularização urgente, esses resultados iniciais foram publicados em 2012 no *New England Journal of Medicine*.⁹ No presente trabalho os autores descrevem os resultados a três anos do estudo, foi mantida a diferença significativa na taxa de eventos entre os dois grupos (10,1% *versus* 22,0%) a favor do grupo submetido a angioplastia de lesões funcionalmente significativas. À semelhança do que já tinha sido observado inicialmente, a grande diferença no *endpoint* composto resulta de uma muito menor taxa de revascularizações urgentes (4,3% *versus* 17,2%) no seguimento, com reduções menos expressivas no evento combinado de morte/enfarte agudo do miocárdio (8,3% *versus* 10,4%). Como seria de esperar, os doentes no grupo da revascularização tiveram menos angina no seguimento, o que se refletiu nos questionários de qualidade de vida feitos aos doentes na avaliação basal e aos três anos.

Análise custo-eficácia das duas estratégias

Uma análise adicional interessante do presente estudo prende-se com a avaliação concomitante custo-eficácia da estratégia de angioplastia orientada por avaliação funcional, um aspeto cada vez mais importante em Medicina

e já anteriormente alvo de análise em trabalhos de avaliação funcional.¹⁰ A estratégia inicialmente mais cara de intervenção (ainda mais com o custo acrescido do fio guia de pressão gasto no procedimento), com um custo inicial de quase o dobro por comparação com o grupo de doentes submetidos apenas a terapêutica médica, acaba por se equilibrar aos três anos de seguimento com valores sobreponíveis de custo-eficácia para as duas estratégias. Assim, os autores devem ser felicitados por terem conseguido demonstrar que a angioplastia orientada por avaliação funcional numa população com doença coronária estável reúne as características mais desejadas de ambos os mundos – obter uma redução de eventos cardiovasculares por comparação com a terapêutica médica isolada sem se acompanhar de uma subida significativa na vertente dos custos.

Na nossa realidade portuguesa, assumindo os valores francamente mais baixos da angioplastia por comparação com os países de referência da Europa e Estados Unidos da América onde foram incluídos os doentes deste estudo, poderíamos antecipar que esses resultados poderiam ainda ser mais favoráveis à intervenção coronária percutânea.

Limitações do estudo

Por fim, vale a pena recordar duas limitações deste estudo que deverão ser tidas em conta ao se tentar transpor os resultados para a nossa prática clínica diária. Em primeiro lugar, o estudo foi interrompido prematuramente por evidência de superioridade no grupo da intervenção, o que pode ter contribuído para exagerar as diferenças entre os dois grupos. Esse fenómeno foi analisado e ficou bem documentado numa extensa metanálise que envolveu 94 estudos aleatorizados interrompidos precocemente.¹¹ Em segundo lugar, o evento que sofreu maior redução no braço na intervenção guiada por FFR foi o das revascularizações urgentes, a decisão para a revascularização subsequente poderá ter sido naturalmente influenciada pelo conhecimento da presença de estenoses funcionalmente significativas que ficaram por tratar no grupo de doentes aleatorizados para o grupo da terapêutica médica aprimorada. Apesar dessas limitações, trata-se de um importante estudo que deveria influenciar a nossa prática clínica diária e contribuir para a maior adoção dessa ferramenta, ainda subusada nos laboratórios de hemodinâmica.¹²

Referências

1. Authors/Task Force mWindecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–619.
2. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
3. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding

- percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:177–84.
4. 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;36:3182–8.
 5. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1211–8.
 6. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. 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.
 7. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Cale 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 POST-IT. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9.
 8. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2017.
 9. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
 10. Fearon WF, Shilane D, Pijls NH, Boothroyd DB, Tonino PA, Barbato E, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. *Circulation*. 2013;128:1335–40.
 11. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303:1180–7.
 12. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:751–9.
- Pedro de Araújo Gonçalves
*Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de
Cardiologia*
*Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Lisboa,
Portugal*
Centro Cardiovascular, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal
*Centro de Estudos de Doenças Crónicas, Nova Medical
School, Lisboa, Portugal*
Correio eletrónico: paraujogoncalves@yahoo.co.uk