

Comentário ao artigo: Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction (COMPARE-ACUTE Study)

Elisabete Jorge, Cardiologista, de Intervenção, dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. Pieter C. Smits, M.D., Ph.D., Mohamed Abdel-Wahab, M.D., Franz-Josef Neumann, M.D., Bianca M. Boxma-de Klerk, Ph.D., Ketil Lunde, M.D., Carl E. Schotborgh, M.D., Zsolt Piroth, M.D., David Horak, M.D., Adrian Wlodarczak, M.D., Paul J. Ong, M.D., Rainer Hambrecht, M.D., Oskar Angerås, M.D., Gert Richardt, M.D., Ph.D., and Elmira Omerovic, M.D., for the Compare-Acute Investigators *N Engl J Med* 2017; 376:1234-1244

O estudo clínico COMPARE-ACUTE foi um estudo multicêntrico (24 centros em 12 países na Europa e Ásia) que incluiu 885 doentes com enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (EAMcST) e com pelo menos uma lesão com gravidade igual ou superior a 50% numa artéria coronária não culprita. Após a angioplastia (ICP) com sucesso da artéria culprita, todos os doentes estáveis realizaram FFR das lesões com gravidade igual ou superior a 50%. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:2 para uma estratégia de revascularização completa guiada por FFR (295 doentes) ou para tratamento exclusivo da artéria culprita (590 doentes), independentemente da existência de outras lesões graves. Os doentes foram seguidos durante 1 ano e tinham uma idade média de 62 anos, 79% eram do sexo masculino e 15 % eram diabéticos. Metade das lesões não culprita identificadas como significativas na angiografia (realizada em contexto de angioplastia primária) obtiveram um valor de FFR >0,80.

No grupo da revascularização completa guiada por FFR, a revascularização foi realizada sempre que o FFR foi $\leq 0,80$ (o que aconteceu em 54% dos doentes) e em 83% destes foi feita durante o procedimento inicial; nos restantes 17%, a revascularização foi completada em média 2 dias depois. No grupo da revascularização isolada da lesão culprita, 275 (48%) doentes tinham pelo menos uma lesão com FFR $\leq 0,80$. Estes doentes foram inicialmente tratados de forma conservadora, mas 59 destes doentes (21%) (44 dos quais com FFR $\leq 0,80$) foram submetidos a ICP eletiva nos primeiros 45 dias após a ICP primária (segundo o protocolo, estes procedimentos não foram considerados para efeitos do endpoint primário).

O endpoint primário foi um composto de mortalidade global, enfarte agudo do miocárdio, eventos cerebrovasculares e qualquer revascularização e ocorreu em 7,8% dos doentes no grupo da revascularização completa guiada por FFR e em 20,5% no grupo em que apenas foi revascularizada a artéria culprita ($P < 0,001$). Quando analisamos separadamente os vários componentes do endpoint primário, verificamos que a redução deste endpoint se fez essencialmente devido a uma redução na incidência de procedimentos de revascularização adicional (6,1% vs. 17,5%; HR 0,32; IC 95% 0,20 - 0,54). Não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade global, EAM ou eventos cerebrovasculares.

Relativamente aos endpoints secundários, a estratégia de revascularização completa guiada por FFR mostrou ser uma opção favorável, demonstrando uma

redução significativa da incidência de um endpoint composto por internamento por insuficiência cardíaca, angina instável e dor torácica e numérica da morte e EAM não-fatal nos doentes completamente revascularizados logo no evento índice (tabela 1).

Tabela 1 – Endpoints do estudo

	ICP guiada por FFR, n (%)	ICP artéria culprit, n (%)	HR (95% CI)	Valor P
MACCE	23 (7,8)	121 (20,5)	0,35 (0,22-0,55)	<0,001
Mortalidade global	4 (1,4)	10 (1,7)	0,80 (0,25-2,56)	0,70
EAM	7 (2,4)	28 (4,7)	0,50 (0,22-1,13)	0,10
Revascularização	18 (6,1)	103 (17,5)	0,32 (0,20-0,54)	<0,001
AVC	0 (0)	4 (0,7)	nd	nd
Morte ou EAM	11 (3,7)	38 (6,4)	0,57 (0,29-1,12)	0,10

Abreviaturas: AVC, Acidente vascular cerebral; EAM, enfarte agudo do miocárdio; MACCE, major adverse cardiovascular and cerebrovascular events.

Uma sub-análise no grupo da revascularização completa mostrou que os doentes que não fizeram revascularização adicional (por terem FFR negativo) tiveram uma taxa de eventos semelhante à dos doentes que foram revascularizados com base em FFR positivo. Assim, os autores concluíram que diferir o tratamento de lesões angiograficamente significativas mas “FFR-negativas” (realizado em contexto agudo após ICP da lesão culprit do EAMcST) foi seguro e eficiente. De entre os doentes que não foram revascularizados na angiografia índice, cerca de 50% tinham lesões funcionalmente significativas. No entanto, apenas 20% necessitaram de intervenções adicionais para além da ICP primária. Um terço destas angioplastias foram realizadas em contexto de EAM recorrente; a maioria (66%) foram realizadas fora do contexto de síndrome coronária aguda.

Realizar a revascularização completa após a ICP primária da artéria culprit aumenta a complexidade do procedimento. Neste estudo, o tempo médio do procedimento no grupo submetido a revascularização completa foi apenas 6 minutos mais longo comparativamente com o grupo de revascularização isolada da artéria culprit. Efectivamente, aumentar em 6 minutos a duração do procedimento mas evitar procedimentos de revascularização adicionais parece benéfico. Contudo, há que realçar que ambos os grupos fizeram FFR portanto, mesmo no grupo que depois não tratou as lesões avaliadas por FFR, o procedimento foi mais longo e complexo do que se apenas fosse abordada a lesão culprit.

Uma estratégia de revascularização faseada para o tratamento da doença multivaso em contexto de EAMcST é muitas vezes a estratégia preferencial, tendo em consideração o ambiente pró-trombótico, o facto de mesmo as artérias não culprit estarem frequentemente espásticas e angiograficamente parecerem ter uma

gravidade superior à verificada numa angiografia posterior. A avaliação directa por FFR pode ultrapassar este problema de subjetividade na avaliação angiográfica da gravidade das lesões. Em determinadas circunstâncias, poderá ser adequado realizar o FFR em contexto agudo mas diferir a ICP das artérias não culprit. Por outro lado, a utilização de adenosina no contexto agudo poderá não ser possível. Finalmente, a guia de FFR pode colocar desafios específicos para cruzar lesões mais complexas, aumentando também a administração de contraste. Neste estudo, foram reportados 2 casos de complicações graves relacionadas com a avaliação das lesões por FFR, um deles com dissecação, oclusão do vaso e enfarte fatal. O volume médio de contraste foi 22 ml superior no grupo que fez revascularização completa (224 vs. 202 mL, $p=0.007$).

Este estudo tem algumas limitações que merecem ser analisadas. Em primeiro lugar, a inclusão de doentes no estudo foi muito lenta (desde 2011 a 2015), ou seja, foram incluídos, em média, menos de 1 doente por centro, por mês. Infelizmente, os investigadores não forneceram informações sobre os doentes elegíveis para entrar no estudo mas que não foram incluídos. Adicionalmente, o tempo de seguimento foi curto (12 meses) para a ocorrência de eventos pouco frequentes como morte cardiovascular e EAM. Por outro lado, no grupo da revascularização isolada da artéria culprit, os cardiologistas assistentes não tiveram acesso ao valor do FFR mas tiveram conhecimento da angiografia coronária e do grupo para o qual os doentes foram aleatorizados, o que pode ter diminuído o limiar para referência destes doentes para procedimentos de revascularização adicionais ou para internamento no contexto de angina instável.

A dimensão da amostra não foi suficiente para encontrar diferenças significativas em termos de mortalidade global e de ocorrência de EAM. Assim, o impacto desta estratégia em termos de “hard endpoints” continua por demonstrar. Para responder a esta questão, estão a decorrer 2 grandes estudos clínicos, o COMPLETE e o FULL-REVASC, que vão incluir cerca de 4000 doentes cada e que têm como endpoints primários apenas “hard endpoints” (morte cardiovascular e EAM). Espera-se que estes estudos clarifiquem esta questão e ajudem a identificar os subgrupos de doentes que mais possam beneficiar desta estratégia.

Em suma, a estratégia de revascularização completa guiada por FFR em contexto de EAMcST parece ser segura e associou-se a uma redução no número de procedimentos após o internamento inicial e das admissões por insuficiência cardíaca ou dor torácica. O impacto desta estratégia em termos de mortalidade cardiovascular e de recorrência de EAM continua por demonstrar.