

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



novembro 2021

Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery (FAME 3)



Autor do Comentário ao Artigo Científico: Ana Fátima Esteves, Interna de Formação Específica de Cardiologia do 4º ano, Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal

Autores do Artigo Original: Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al.

Localização do artigo (DOI): 10.1056/NEJMoa2112299

Resumo:

The authors of the FAME 3 trial sought to compare FFR-guided PCI using new generation DES with CABG regarding the incidence of MACCE in patients with three-vessel CAD not involving left main artery. They found that a FFR-guided PCI strategy didn't meet noninferiority criteria regarding the primary endpoint as compared to CABG, which remains as the treatment of choice for the revascularization of patients with three-vessel CAD.

Os autores do estudo FAME 3 procuraram comparar a ICP guiada por FFR, utilizando DES de última geração, com CABG, no que diz respeito à incidência de MACCE, em doentes com doença coronária de 3 vasos sem envolvimento do tronco comum. A estratégia de ICP guiada por FFR não cumpriu os critérios de não inferioridade em relação ao endpoint primário, pelo que a cirurgia de revascularização miocárdica permanece como o tratamento de escolha nesta população de doentes.

Palavras-chave:

3-vessel CAD, FFR, PCI, CABG, zotarolimus-eluting stent



Texto:

Contextualização do problema

De acordo com a evidência clínica atual, a cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) demonstrou melhores resultados em doentes com doença coronária (DAC) de 3 vasos, quando comparada com a angioplastia percutânea (ICP)¹⁻³.

Contudo, não só a maioria destes estudos utilizou drug-eluting stents (DES) de primeira geração, como também não foi efetuada rotineiramente a medição de Fractional Flow Reserve (FFR) como estratégia para guiar a angioplastia.

Relativamente aos estudos que compararam estratégias de revascularização, o SYNTAX, que incluiu doentes com DAC de 3 vasos e/ou tronco comum, comparando CABG e ICP (que utilizou DES de primeira geração), mostrou superioridade da estratégia cirúrgica neste grupo de doentes^{1,4}. O estudo FREEDOM incluiu doentes diabéticos com DAC de 3 vasos com resultados globalmente semelhantes, favorecendo a cirurgia².

No que diz respeito à utilização do FFR, o seu benefício foi demonstrado maioritariamente pelos estudos FAME e FAME 2. Os resultados destes estudos, que incluíram predominantemente doentes com síndromes coronárias crónicas, mostraram uma menor incidência de MACCE com a utilização de FFR.⁵⁻⁷

Já os estudos RIPCORD 2 e FLOWER-MI, com uma maior representatividade de doentes com síndrome coronária aguda (SCA), não mostraram benefício em termos de MACCE com a utilização de FFR^{8,9}.

Baseado nos estudos SYNTAX e FREEDOM, na maioria dos doentes com DAC de 3 vasos é preferida a revascularização cirúrgica. Contudo, os resultados inferiores da ICP nestes estudos poderiam ser melhorados com a utilização de stents de nova geração e, potencialmente, com a utilização de FFR. De facto, a melhoria de outcomes com esta técnica nos estudos FAME e FAME 2 deveu-se provavelmente à utilização mais judiciosa da angioplastia, maximizando o seu benefício e minimizando os riscos.

Este é o racional por detrás do estudo FAME 3, cujo objetivo foi avaliar uma estratégia de angioplastia guiada por FFR, utilizando DES de última geração, comparando-a com CABG em relação à incidência de MACCE em doentes com DAC de 3 vasos.

Metodologia

O FAME 3 é um estudo multicêntrico, internacional, randomizado e controlado, de não inferioridade, iniciado pelo investigador, que incluiu doentes com angina e/ou evidência de isquémia miocárdica e com DAC de 3 vasos, definida como estenose de pelo menos 50% (avaliada por estimativa visual) em cada um dos 3 vasos epicárdicos principais ou ramos major, sem envolvimento do tronco comum e suscetível a revascularização tanto por ICP como por CABG.

Foram vários os critérios de exclusão, destacando-se o choque cardiogénico, enfarte agudo do miocárdio (EAM) com supradesnivelamento do segmento ST e fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30%.



Relativamente ao grupo submetido a CABG, este era realizado segundo prática standard do centro, sendo fortemente recomendada a revascularização completa. A avaliação de FFR pré-cirurgia não era mandatária.

No grupo randomizado para ICP, apenas as estenoses com FFR ≤ 0.80 eram submetidas a angioplastia, utilizando durable polymer zotarolimus-eluting stents. Técnicas de imagem intravascular eram realizadas se considerado necessário.

O endpoint primário foi definido como a ocorrência aos 12 meses de MACCE – morte por todas as causas, AVC, EAM (espontâneo e pós procedimento) e necessidade de nova revascularização.

Resultados

Foram incluídos 1500 doentes, 757 no grupo da ICP e 743 no grupo do CABG. Os resultados foram avaliados como “intention to treat”.

A idade média dos doentes foi 65 anos, com mais de 80% do sexo masculino. 29% eram diabéticos e 39% foram admitidos com SCA. Foram identificadas em média 4.3 lesões, CTO em 22% dos casos. O SYNTAX score médio foi de 26.

Relativamente às características dos procedimentos:

Characteristic	PCI (N=757)	CABG (N=743)
Median time to procedure (IQR) — days	4 (1–13)	13 (6–26)
Median procedure duration (IQR) — min	87 (67–113)	197 (155–239)
Median length of hospital stay (IQR) — days	3 (1–7)	11 (7–16)
No. of lesions	4.3 \pm 1.3	4.2 \pm 1.2
At least one chronic total occlusion — no./total no. (%)	157/755 (20.8)	171/739 (23.1)
At least one bifurcation lesion — no./total no. (%)	522/755 (69.1)	491/739 (66.4)
YNTAX score†	26.0 \pm 7.1	25.8 \pm 7.1
YNTAX score category — no./total no. (%)†		
Low, 0 to 22	237/734 (32.3)	245/710 (34.5)
Intermediate, 23 to 32	365/734 (49.7)	343/710 (48.3)
High, >32	132/734 (18.0)	122/710 (17.2)
CI characteristics		
Staged procedure — no./total no. (%)	166/750 (22.1)	NA
No. of stents	3.7 \pm 1.9	NA
Median total length of stents placed (IQR) — mm	80 (52–116)	NA
Intravascular imaging used — no./total no. (%)	87/744 (11.7)	NA
ABG characteristics		
Multiple arterial grafts — no./total no. (%)	NA	173/705 (24.5)
No. of distal anastomoses	NA	3.4 \pm 1.0
LITA used as graft — no./total no. (%)	NA	684/705 (97.0)
Off-pump surgery — no./total no. (%)	NA	168/698 (24.1)
FFR used before CABG — no./total no. (%)	NA	72/718 (10.0)

- Grupo de ICP guiada por FFR: média de 4.3 lesões e de 3.7 DES implantados por doente. FFR foi medido em 82% dos doentes (não foi medido se vaso ocluído ou subocluído). FFR médio pré-ICP 0.70 e pós-ICP 0.88. 24% das lesões avaliadas tinham um FFR superior a 0.8. Imagem intravascular foi utilizada em 12% dos casos.

- Grupo de CABG: media de 4.2 lesões e 3.4 anastomoses por doente. Em 97% foi usada a artéria mamária interna esquerda e em 25% foram utilizados múltiplos enxertos arteriais. FFR foi medido pré-CABG em 10% dos casos.

No que concerne o endpoint primário, a angioplastia guiada por FFR não cumpriu os critérios de não inferioridade, com uma incidência aos 12 meses de 10.6% no grupo da ICP e de 6.9% no grupo do CABG. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao endpoint secundário composto por morte, EAM e AVC ou nos componentes individuais do endpoint primário.

Verificou-se que o grupo submetido a CABG demonstrou uma maior incidência de complicações, nomeadamente hemorragia major, lesão renal aguda e arritmias, e uma maior taxa de reinternamento.

Na análise de subgrupos (pré-especificada), a destacar uma “tendência” de benefício da ICP guiada por



FFR nos doentes com score SYNTAX <23, contudo como o estudo foi negativo, este dado é apenas “hypothesis-generating”.

Discussão e comentários

Em doentes com DAC de 3 vasos, a estratégia de ICP guiada por FFR (utilizando stents de última geração) não cumpriu os critérios de não inferioridade em relação ao endpoint primário, sendo que a revascularização cirúrgica resultou numa menor incidência de um composto de morte, AVC, EAM e necessidade de nova revascularização aos 12 meses.

A expectativa dos autores era a de que a realização de angioplastia guiada por FFR, com DES de última geração e com uma utilização mais judiciosa de stents, tratando apenas as lesões que provocam isquémia e evitando o tratamento desnecessário de estenoses funcionalmente não significativas, reduzisse as complicações e melhorasse os outcomes, o que não se verificou.

A incidência de complicações pós procedimento e reinternamento foi superior no grupo do CABG, um dado esperado, que resulta da utilização de uma técnica cirúrgica invasiva, com as complicações que lhe são inerentes.

Verificou-se uma menor taxa de MACCE em ambos os grupos do FAME 3 (10.6% e 6.9%) quando comparado com o grupo de CABG do SYNTAX (12.4%). Isto deve-se provavelmente a uma conjugação de fatores, entre eles menor taxa de complicações relacionadas com stents, utilização de DES de nova geração, melhoria das técnicas de angioplastia e da técnica cirúrgica e terapêutica médica mais eficaz.

Este foi um estudo bem conduzido com um racional base razoável. Tendo em conta todos os dados mencionados e os resultados de ensaios prévios, a evidência é bastante convincente no que diz respeito à superioridade do CABG na DAC de 3 vasos, mesmo com a utilização de novas tecnologias durante a angioplastia, quer em termos de DES de nova geração, quer em relação ao estudo funcional das lesões. Além do mais, se aos 12 meses já existe uma clara diferença entre os dois grupos, a probabilidade é que as curvas de eventos se separem de forma mais pronunciada durante a continuação do follow-up, suportando o benefício do CABG.

A cirurgia cardíaca tem tido avanços notáveis ao longo do tempo, em termos de técnica e melhorias tecnológicas, com um grande foco na redução de eventos adversos e na otimização da terapêutica para prevenção secundária.

Existem, contudo, diversas limitações a apontar:

- A incidência de eventos do endpoint primário no grupo de controlo (CABG) foi inferior à estimada (6.9% versus 10%), com a necessidade de adicionar a incidência de nova revascularização ao endpoint composto;



- Poderá ter existido um viés de seleção na inclusão dos doentes, uma vez que foram incluídas lesões com pelo menos 50% de estenose por avaliação visual, podendo esta ser ambígua nos casos de lesões difusas ou excêntricas;
- O uso de imagem intravascular foi bastante reduzido (12%), o que embora se possa aproximar da prática clínica do mundo real, revela a baixa utilização de técnicas provadas como sendo benéficas e conduzindo a melhores outcomes^{10,11}, nomeadamente na DAC complexa multivaso;
- A definição de enfarte pós procedimento utilizada poderá ter dado origem a uma baixa taxa de eventos, uma vez que os autores assumem que os dados relativos a sintomas e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquémia de novo não eram registados por rotina;
- O sexo feminino foi francamente pouco representado, dificultando a generalização dos resultados;
- O follow-up foi de apenas 1 ano, insuficiente para demonstrar a totalidade da extensão das diferenças entre os grupos (estudos prévios mostraram um benefício superior do CABG durante o follow-up a longo prazo⁴, embora seja verdade que não demonstraram diferenças tão precoces como no FAME 3);
- A necessidade de nova revascularização foi incluída no endpoint primário, ao contrário de eventos como a incidência de hemorragia major ou taxa de reinternamento (ambos mais frequentes no grupo do CABG);
- A taxa de revascularização completa em ambos os grupos não é clara e não estão definidos os eventos que levaram à necessidade de nova revascularização;
- Poder-se-ia argumentar que a ausência de comparação com CABG guiado por FFR constituiria uma limitação importante, contudo, estudos prévios já demonstraram a inexistência de benefício nesta estratégia quando comparada com CABG guiado por angiografia^{12,13}.

Mensagens finais:

- CABG permanece como o tratamento de escolha em doentes com CAD de 3 vasos e complexidade anatómica moderada a grave;
- As taxas de MACCE inferiores às de estudos prévios refletem notáveis melhorias técnicas na ICP e no CABG;
- A ICP poderá ser uma opção segura nos doentes com DAC de 3 vasos e score SYNTAX baixo;
- Dada a maior taxa de complicações peri-procedimento no grupo do CABG, é essencial que este seja um dado a considerar, nomeadamente no doente frágil e com múltiplas co-morbilidades, em que a ICP poderá desempenhar um papel importante.

Referências bibliográficas:

1. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360:961-72.
2. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012; 367:2375-84.



3. Park S-J, Ahn J-M, Kim Y-H, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1204-12.
4. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381(9867):629-38.
5. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012; 367:991-1001.
7. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NH, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018; 379:250-259.
8. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/08/26/20/08/sun-830am-ripcord-2-esc-2021> (consultado a 15/11/2021)
9. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021; 385:297-308.
10. Zhang J, Gao X, Kan J, et al. Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:3126-37.
11. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017; 38:3124-34.
12. Toth GG, De Bruyne B, Kala P, et al. Graft patency after FFR-guided versus angiography-guided coronary artery bypass grafting: the GRAFFITI trial. *Euro- Intervention* 2019; 15(11):e999-e1005.
13. Thuesen AL, Riber LP, Veien KT, et al. Fractional flow reserve versus angiographically-guided coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2732-43.