

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



maio 2022

Fractional Flow Reserve to Guide Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease (FUTURE trial).



Autor do Comentário a Artigo Científico: João de Sousa Bispo, MD,
Serviço de Cardiologia no Centro Hospitalar Universitário do Algarve

Autores do Artigo Original: Gilles Rioufol, François Dérimay, François Roubille, Thibault Perret, Pascal Motreff, Denis Angoulvant, Yves Cottin, Ludovic Meunier, Laura Cetran, Guillaume Cayla, Brahim Harbaoui, Jean-Yves Wiedemann, Éric Van Belle, Christophe Pouillot, Nathalie Noirclerc, Jean-François Morelle, François-Xavier Soto, Christophe Caussin, Bernard Bertrand, Thierry Lefèvre, Patrick Dupouy, Pierre-François Lesault, Franck Albert, Olivier Barthelemy, René Koning, Laurent Leborgne, Pierre Barnay, Philippe Chapon, Sébastien Armero, Antoine Lafont, Christophe Piot, Camille Amaz, Bernadette Vaz, PHARMD, Lakhdar Benyahya, Yvonne Varillon, Michel Ovize, Nathan Mewton, Gérard Finet, on behalf of the FUTURE Trial Investigators.

Localização do artigo (DOI): 10.1016/j.jacc.2021.08.061

Objetivo dos investigadores:

O ensaio FUTURE pretendeu determinar se uma estratégia de revascularização baseada em avaliação funcional invasiva com recurso a Fractional Flow Reserve (FFR) era superior a uma estratégia baseada na avaliação angiográfica tradicional no tratamento de doentes com doença coronária multivaso.

Mensagem-chave:

- A utilização do FFR de forma sistemática na avaliação do impacto funcional das lesões ateroscleróticas em doentes com doença coronária multivaso resulta numa redução significativa do número de lesões tratadas por angioplastia, e um aumento dos doentes em que se opta por uma abordagem exclusivamente farmacológica;
- No entanto, esta alteração da estratégia terapêutica guiada por FFR não se traduziu numa diferença do endpoint composto a um ano.



Desenho do estudo e população:

- Ensaio de dois braços, prospetivo, randomizado, open-label, desenhado para demonstração de superioridade da estratégia com FFR realizado em 31 centros em França;
- Critérios de inclusão: Doença coronária multivaso nas suas diferentes formas de apresentação. Considerou-se doença coronária multivaso se apresentassem lesões >50% em pelo menos 2 vasos com >2.5mm de diâmetro incluindo a descendente anterior, ou uma estenose isolada de >50% no tronco comum da coronária esquerda. Doentes com oclusão crónica total (OCT) numa artéria a suprir um território com miocárdio viável eram igualmente elegíveis;
- Critérios de exclusão: antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica, presença de qualquer contra-indicação para a medição de FFR, classe funcional da New York Heart Association IV e expectativa média de vida inferior a dois anos;
- Doentes randomizados 1:1:
 1. Grupo de controlo: decisão de tratar uma lesão por angioplastia, cirurgia ou tratamento médico era feita com base a estimativa visual do seu significado angiográfico.
 2. No grupo do FFR, todas as estenoses >50% eram avaliadas por FFR, e era recomendado intervenção se FFR <0,80 e tratamento médico se FFR >0,80. No caso das OCT o limiar de FFR usado para indicar tratamento era 0,50. Em doentes com síndrome coronária aguda (ACS), a artéria culprit era sempre intervencionada.

Endpoints:

O endpoint primário foi composto por mortalidade global, SCA não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) e revascularização não planeada a um ano. Os endpoints secundários consistiram por cada um dos componentes individuais do primário.

Resultados:

O estudo interrompido precocemente após inclusão de um total de 941 doentes por se ter verificado um sinal de aumento da mortalidade global no grupo de FFR (4,3% de 469 incluídos) comparativamente ao grupo de controlo (1,8% de 472 incluídos) – intervalo de confiança 1,05-5,42; p=0,038.

Características da população

1. Ambos os grupos eram bem balanceados relativamente às características basais e forma de apresentação clínica, à exceção de uma maior prevalência de antecedentes de AVC no grupo de controlo (6,0% versus 3,0%, p=0,03).



2. No grupo do FFR verificou-se uma taxa de complicações associada à utilização do FFR de 2,0%, uma taxa de falência da técnica de 2,4%, sendo que 43,0% das lesões avaliadas apresentava FFR > 0,80.

3. Verificou-se uma diferença significativa na estratégia terapêutica de ambos os grupos, sendo que as taxas de revascularização cirúrgica foram semelhantes, mas houve mais doentes a serem referenciados para tratamento médico (17,0% versus 9,0%) apenas e menos doentes a serem submetidos a angioplastia (71,0% versus 79,0%) no grupo de FFR ($p=0,002$). Nos doentes submetidos a angioplastia, as características dos doentes eram comparáveis entre os dois grupos, à exceção do SYNTAX score que era mais elevado no grupo de FFR (19 ± 8 versus 17 ± 7 , $p=0,007$).

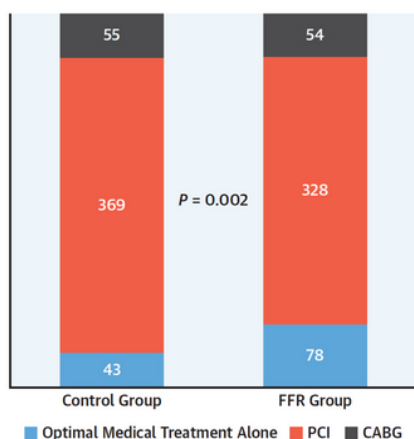


Figura 1 – Estratégia de revascularização na análise de intenção de tratar

Endpoints

1. No total 14,4% dos doentes tiveram pelo menos um evento do endpoint primário. Na análise de intenção de tratar, não se observaram diferenças entre ambos os grupos (14,6% versus 14,4%, $p=0,85$). Esta ausência de diferença manteve-se na análise de a longo prazo, com um follow-up mediano de 24 meses.

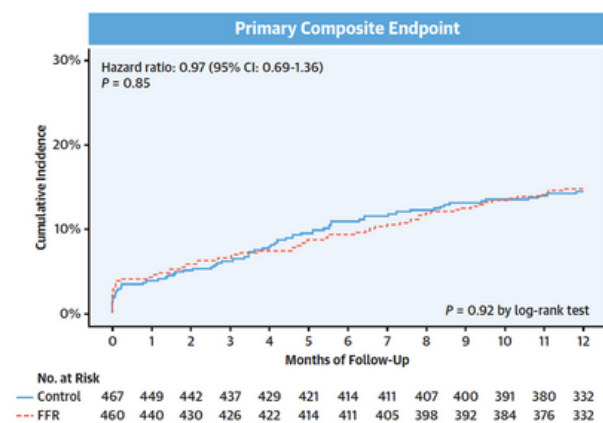


Figura 2 – Endpoint primário na análise de intenção de tratar

2. Nesta análise, a mortalidade global foi de 3,5% no grupo FFR e 1,5% no grupo de controlo ($p=0,06$). A mortalidade cardiovascular foi de 2,6% e 1,1% respetivamente ($p=0,11$). Doentes de FFR que morreram nos primeiros 12 meses tinham maiores taxas de CTO, doença de 3 vasos e um SYNTAX score mais elevado. Os endpoints individuais de SCA, AVC e revascularização não planeada não mostraram diferenças entre ambos os grupos.



Análise Crítica:

- O ensaio FUTURE foi um estudo que teve de ser precocemente interrompido por um sinal na análise de segurança para uma maior taxa de mortalidade global nos doentes do grupo do FFR. No entanto, tal diferença não se verificou posteriormente na análise de intenção de tratar a um ano de follow-up. A um ano, não se verificaram diferenças no endpoint primário entre as duas estratégias de decisão.
- Os doentes incluídos neste estudo eram no global mais doentes que os estudos de FFR previamente realizados por apresentarem no global um SYNTAX score superior ao registado em estudos prévios, assim como uma maior prevalência de diabetes e de doença coronária de 3 vasos e doença de tronco comum.
- Apesar da utilização do FFR ter resultado numa diferença na estratégia terapêutica entre ambos os grupos, essa diferença foi inferior a estudos previamente realizados, o que limita a utilidade do estudo na análise da diferença de estratégias, particularmente numa população com doença mais extensa e mais grave.
- Outro fator importante que interfere com a interpretação dos resultados é o facto de que os valores de FFR não foram respeitados numa proporção significativa das lesões, tendo sido tratadas ou diferidas lesões com valores negativos e positivos, respetivamente.
- Este é, assim, um estudo com muitas limitações que provavelmente não levará a alterações na prática clínica atual.



Referências Bibliográficas:

1. Rioufol G, Dérimay F, Roubille F, et al. Fractional Flow Reserve to Guide Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(19):1976-1885
2. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928–2934.
3. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–224.
4. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-STsegment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J.* 2015;36:100–111.
5. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;386: 665–671.
6. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017;376:1234–1244.
7. 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.