

ARTIGO ORIGINAL

Fluxo fracionado de reserva para orientar o tratamento de pacientes com doença arterial coronariana multiarterial



Gilles Rioufol, MD, PHD,^a François Dérimay, MD, PHD,^a François Roubille, MD, PHD,^b Thibault Perret, MD,^c Pascal Motreff, MD, PHD,^d Denis Angoulvant, MD, PHD,^e Yves Cottin, MD, PHD,^f Ludovic Meunier, MD,^g Laura Cetran, MD,^h Guillaume Cayla, MD, PHD,ⁱ Brahim Harbaoui, MD,^j Jean-Yves Wiedemann, MD,^k Éric Van Belle, MD, PHD,^l Christophe Pouillot, MD,^m Nathalie Noirclerc, MD,ⁿ Jean-François Morelle, MD,^o François-Xavier Soto, MD,^p Christophe Caussin, MD,^q Bernard Bertrand, MD,^r Thierry Lefèvre, MD,^s Patrick Dupouy, MD,^t Pierre-François Lesault, MD, PHD,^u Franck Albert, MD,^v Olivier Barthelemy, MD,^w René Koning, MD,^x Laurent Leborgne, MD,^y Pierre Barnay, MD,^z Philippe Chapon, MD,^{aa} Sébastien Armero, MD,^{bb} Antoine Lafont, MD,^{cc} Christophe Piot, MD, PHD,^{dd} Camille Amaz, MSc,^{ee} Bernadette Vaz, PHARM, MSc,^{ee} Lakhdar Benyahya, PHD,^{ee} Yvonne Varillon,^{ee} Michel Ovize, MD, PHD,^{ee} Nathan Mewton, MD, PHD,^{ee,*} Gérard Finet, MD, PHD,^{a,*} em nome dos Investigadores do ensaio clínico FUTURE

RESUMO

CONTEXTO Há evidências limitadas de que o fluxo fracionado de reserva (FFR) seja mais eficaz na orientação da estratégia terapêutica na doença arterial coronariana (DAC) multiarterial do que a intervenção coronária percutânea pré-especificada em candidatos a cirurgia de enxerto coronário.

OBJETIVOS O ensaio clínico FUTURE (*Functional Testing Underlying coronary REvascularization*/Testes Funcionais Subjacentes à Revascularização Coronária) teve como objetivo avaliar se uma estratégia de tratamento baseada em FFR era superior a uma estratégia tradicional sem FFR no tratamento da DAC multiarterial.

MÉTODOS O ensaio clínico FUTURE é um estudo prospectivo, randomizado e aberto de superioridade. Os candidatos a DAC multiarterial foram aleatoriamente atribuídos (1:1) para a estratégia de tratamento baseada em FFR em todas as artérias coronárias estenóticas ($\geq 50\%$) ou para uma estratégia tradicional sem FFR. No grupo FFR, a revascularização (intervenção coronária percutânea ou cirurgia) foi indicada para lesões com $FFR \leq 0,80$. O desfecho primário foi um composto de eventos adversos cardíacos ou cerebrovasculares maiores em 1 ano.

RESULTADOS O ensaio clínico foi interrompido prematuramente pelo comitê de monitoramento dos dados de segurança após uma análise de segurança, e 927 pacientes foram incluídos. No acompanhamento de 1 ano, por intenção de tratar, não houve diferenças significativas nas taxas de eventos adversos cardíacos ou cerebrovasculares maiores entre os grupos (14,6% no grupo FFR vs. 14,4% no grupo controle; razão de risco: 0,97; intervalo de confiança de 95%: 0,69-1,36; $P = 0,85$). A diferença na mortalidade por todas as causas não foi significativa, 3,7% no grupo FFR em comparação a 1,5% no grupo controle (razão de risco: 2,34; intervalo de confiança de 95%: 0,97-5,18; $P = 0,06$), e isso foi confirmado com um acompanhamento prolongado de 24 meses. O FFR reduziu significativamente a proporção de pacientes revascularizados, com mais pacientes encaminhados para tratamento exclusivamente clínico ($P = 0,02$).

CONCLUSÕES Em pacientes com DAC multiarterial, não encontramos evidências de que uma estratégia de tratamento guiada por FFR reduza o risco de eventos cardiovasculares isquêmicos ou morte em 1 ano de acompanhamento. (*Functional Testing Underlying Coronary Revascularization*; NCT01881555) (J Am Coll Cardiol 2021;78:1875-1885) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aHôpital Cardiologique et Pneumologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, França; ^bHôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, França; ^cCentre Hospitalier Saint Joseph-Saint Luc, Lyon, França; ^dHôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, França; ^eEA4245 T2i, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Université de Tours, Tours, França; ^fHôpital du Bocage Central, Dijon, França; ^gCentre Hospitalier de La Rochelle, La Rochelle, França; ^hHôpital Cardiologique, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, Université de Bordeaux, Bordeaux, França; ⁱService de cardiologie, Hôpital Caremeau, Université de Montpellier, Nîmes, França; ^jHôpital de la Croix-Rouge, Hospices Civils de Lyon, Lyon, França; ^kCentre Hospitalier de Mulhouse, Mulhouse, França; ^lHôpital Cardiologique Calmette, Lille, França; ^mClinique Sainte Clotilde, La Réunion, França; ⁿCentre Hospitalier Annecy-Genève, Annecy, França; ^oClinique Saint Martin, Caen, França; ^pCentre Hospitalier d'Auxerre, Auxerre, França; ^qInstitut Mutualiste de Montsouris, Paris, França; ^rHôpital Michallon, Grenoble, França; ^sInstitut Hospitalier Jacques Cartier, Massy, França; ^tClinique Les Fontaines, Melun, França;

A revascularização do coração de um paciente com doença arterial coronariana (DAC) é indicada quando há grande área de miocárdio isquêmico, e o benefício clínico amplia à medida que aumenta a extensão dessa área isquêmica (1,2). Além do tratamento clínico, a escolha entre intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em pacientes com DAC multiarterial também depende da gravidade das lesões coronarianas (1,3,4). Portanto, o manejo ideal desses pacientes exige a avaliação precisa da anatomia das lesões das artérias coronárias e seu impacto na perfusão e função cardíacas.

O fluxo fracionado de reserva (FFR) tornou-se o padrão ouro para avaliar o impacto funcional das lesões coronarianas relacionadas à isquemia, independentemente de seu aspecto angiográfico (5). Ensaios clínicos mostraram que a ICP guiada por FFR evita o tratamento desnecessário de algumas lesões coronárias, reduz a necessidade de revascularização urgente e melhora os resultados clínicos em grupos selecionados de pacientes com doença uniarterial e multiarterial (6-8). Todos esses estudos, exceto um (8), foram restritos a pacientes para os quais a ICP ou a CRM eram a única opção terapêutica para lesões coronarianas elegíveis para tratamento percutâneo. Neste estudo, o manejo orientado por FFR foi estudado quando todas as opções de tratamento eram possíveis apenas para pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IMSSST) (8). Alternativamente, ainda não está claro se o FFR pode ajudar a determinar a estratégia de tratamento ideal em pacientes com DAC multiarterial no momento da angiografia, quando todas as opções (ICP, CRM ou tratamento clínico isolado) podem ser consideradas.

Este ensaio clínico teve como objetivo avaliar se uma estratégia terapêutica baseada em FFR é superior a uma estratégia convencional baseada em angiografia coronária sem FFR na redução da taxa combinada de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização coronária não planejada em pacientes com DAC multiarterial.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO. O estudo FUTURE (*Functional Testing Underlying Coronary REvascularization*)

Testes Funcionais Subjacentes à Revascularização Coronária) foi um estudo prospectivo randomizado, aberto e de superioridade envolvendo todos os pacientes elegíveis consecutivos com DAC multiarterial no momento da angiografia. Foi realizado em 31 centros da França (Apêndice Suplementar) e foi aprovado por um Comitê de Ética independente (aprovação CPP sud-est IV em 13 de dezembro de 2012) e pela Agência Nacional Francesa para Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde (registro em 2 de novembro de 2012; número: 2012-A01195-38). O ensaio clínico foi realizado seguindo os princípios da Declaração de Helsinque e as diretrizes europeias de Boas Práticas Clínicas.

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Foram elegíveis para este ensaio clínico pacientes com DAC >18 anos com quadro estável ou estabilizados de infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST por >24 horas após a internação, com IMSSST ou angina instável por >12 horas e angina estável (escore máximo de classe I-III da *Canadian Cardiovascular Society*) e com dor torácica atípica e teste de estresse não invasivo positivo, nos quais a avaliação de FFR era viável.

Os pacientes apresentavam DAC de dois ou três vasos na angiografia coronária com a presença de uma lesão significativa (diâmetro de estenose avaliado visualmente de $\geq 50\%$) em pelo menos dois vasos de $\geq 2,5$ mm de diâmetro, incluindo a artéria coronária descendente anterior ou uma estenose $\geq 50\%$ no tronco da coronária esquerda (doença equivalente de dois vasos). Pacientes com oclusão total crônica em uma artéria que alimenta um território viável também foram elegíveis para o estudo.

Os principais critérios de exclusão foram história de cirurgia de artéria coronária, qualquer contraindicação para medição do FFR, classe funcional IV da *New York Heart Association* e sobrevida esperada de <2 anos. Todos os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados no Apêndice Suplementar.

RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) em dois grupos

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CMSD = comitê de monitoramento dos dados de segurança

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica

DAC = doença arterial coronariana

ECCAMs = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores

FFR = fluxo fracionado de reserva

ICP = intervenção coronária percutânea

IIQ = intervalo interquartil

IMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST

SCA = síndrome coronariana aguda

TCI = tratamento clínico ideal

[†]Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre, França; [‡]Centre Hospitalier Général, Chartres, França; [§]Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, França; [¶]Clinique Saint Hilaire, Rouen, França; ^{||}Centre Hospitalier Amiens-Picardie, Hôpital Sud, Amiens, França; ^{¶¶}Hôpital Henri Duffaut, Avignon, França; ^{***}Centre Hospitalier de Valence, Valence, França; ^{***}Hôpital Européen, Marseille, França; ^{***}Hôpital Européen George Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, França; ^{***}Clinique Le Millénaire, Montpellier, França; e ^{***}Centre d'investigation clinique de Lyon, INSERM 1407, Hôpital Cardiologique et Pneumologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, França. *Drs Mewton e Finet contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 22 de julho de 2021; manuscrito revisado em 17 de agosto de 2021 e aceito em 18 de agosto de 2021.

de estratégias diferentes: o grupo FFR ou o grupo controle. A randomização foi realizada por meio de um sistema interativo de resposta por voz seguro 24 horas por dia com um sistema informatizado central. A randomização foi estratificada de acordo com o centro do estudo e presença de diabetes. A sequência de randomização foi ocultada. O estudo não foi cegado.

PROCEDIMENTOS. No grupo controle, a decisão de tratar apenas por ICP, CRM ou tratamento clínico foi tomada com base na estimativa usual da angiografia sobre a gravidade da estenose coronariana, além de testes não invasivos anteriores disponíveis.

No grupo FFR, cada lesão coronária com estimativa visual de estenose $\geq 50\%$ foi submetida à avaliação de FFR. O protocolo do estudo recomendou que qualquer estenose coronariana com $FFR \leq 0,80$ deve ser tratada por ICP ou CRM. Em caso de oclusão total crônica, o valor de FFR foi fixado em 0,50. Por outro lado, qualquer estenose coronariana com $FFR > 0,80$ não foi tratada por ICP ou CRM. Em ambos os grupos, o cardiologista responsável pelo paciente teve a oportunidade de propor ICP, CRM ou tratamento clínico isolado. Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), a artéria coronária culpada foi revascularizada de acordo com as diretrizes (4). A artéria coronária culpada não foi incluída no estado multiarterial em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, mas foi incluída em pacientes com IMSSST e angina instável (Apêndice Suplementar).

Os procedimentos de revascularização por CRM ou ICP e as modalidades de uso de agentes farmacológicos foram baseados nas recentes diretrizes da *European Society of Cardiology* (4) com o objetivo de alcançar a revascularização completa. No grupo controle, os pacientes foram tratados de acordo com as melhores práticas atuais. No grupo FFR, os pacientes foram tratados com a intenção de revascularizar todos os territórios dependendo de haver lesão da artéria coronária $> 2,5$ mm e $FFR \leq 0,80$. Para todos os procedimentos, endopróteses de eluição de medicamentos de segunda geração foram recomendados para ICP, enquanto o uso de artérias mamárias internas foi recomendado para CRM.

Em todos os casos, também foi recomendado tomar a decisão final após a apresentação do caso para uma equipe de cardiologia local. O melhor tratamento clínico disponível foi sistematicamente prescrito, incluindo pelo menos um antiplaquetário, um betabloqueador, um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina II e uma estatina com o objetivo de reduzir o nível de lipoproteína de baixa densidade de acordo com as metas das diretrizes de prevenção secundária. A suspensão do hábito de

fumar foi sistematicamente promovida, e o controle do diabetes foi otimizado.

As consultas de acompanhamento no centro foram agendadas após 1 e 6 meses da inclusão no estudo e anualmente até 5 anos após a inclusão. Em cada visita, o quadro clínico, o eletrocardiograma, a presença e a gravidade de angina ou dispneia foram registrados, e a qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário EQ-5D (*European Quality of Life 5 Dimensions*) (9).

Os dados eletrocardiográficos e angiográficos coronarianos foram armazenados digitalmente e enviados ao laboratório central para análise por especialistas cegados. Os dados angiográficos coronarianos foram pontuados de acordo com o algoritmo de escore SYNTAX (*SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery/Sinergia entre ICP com TAXUS e Cirurgia Cardíaca*) durante essa leitura central (10).

DESFECHOS. O desfecho primário foi um composto de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral ou revascularização não planejada (ou seja, revascularização subsequente à estratégia inicial que pode incluir um procedimento em etapas) em até 1 ano (consulte a Definição de Desfechos no Apêndice Suplementar). Os desfechos secundários incluíram componentes individuais do desfecho primário. Os desfechos deste ensaio clínico foram avaliados por um comitê clínico independente de desfechos (Apêndice Suplementar) que desconhecia a atribuição aos grupos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. O objetivo do estudo foi investigar a superioridade da estratégia orientada por FFR sobre o manejo terapêutico baseado em angiografia. A partir de relatos anteriores (7,11), estimamos que a probabilidade de desfecho primário em 12 meses no grupo controle seria de 15,8%. Com uma taxa antecipada de 10% de pacientes perdidos durante o acompanhamento, estimamos que 1.728 pacientes (864 por grupo) precisariam ter 80% de poder para detectar uma redução de 30% do risco no FFR em comparação com o grupo controle, com uma taxa de erro tipo I bilateral de 0,05.

As variáveis quantitativas são descritas por média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]); os dados categóricos são descritos por frequências absolutas e relativas em cada categoria. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou do teste *U* de Mann-Whitney para características quantitativas e por meio do teste de qui-quadrado ou do teste exato de Fisher para características qualitativas.

Todos os pacientes foram incluídos na análise de acordo com os grupos aos quais foram inicialmente atribuídos (análise de intenção de tratamento). Uma análise por protocolo do desfecho primário (atribuição de pacientes ao grupo correspondente à estratégia

que receberam) também foi realizada. Para o desfecho primário, o método de Kaplan-Meier foi utilizado para construir as curvas de probabilidade do evento e para estimar a probabilidade do evento em 12 meses com intervalo de confiança (IC) de 95% em cada grupo. O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas de probabilidade de eventos entre os grupos. Um modelo de regressão de Cox estratificado no centro e ajustado no estado do diabetes foi realizado para estimar a razão de risco (HR, de *hazard ratio*) do FFR em comparação com o grupo controle com IC de 95%. A mesma estratégia foi realizada para a análise de cada componente do desfecho primário e a análise do desfecho primário em diferentes subgrupos de pacientes.

Todas as análises de subgrupos relatadas foram especificadas antes do bloqueio do banco de dados e estão listadas no plano de análise estatística. O departamento de estatística da nossa instituição realizou todas as análises com o uso do *software* estatístico SAS, versão 9.3 (SAS Institute).

Uma análise exploratória adicional foi realizada para avaliar os preditores de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAMs) em nossa população de estudo entre as principais características clínicas e angiográficas basais. Foi realizada uma regressão logística univariada seguida de uma análise multivariada incluindo todas as variáveis que se associaram significativamente aos ECCAMs. Este ensaio clínico foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT01881555).

PAPEL DA FONTE DE FINANCIAMENTO. G.R., N.M., M.O. e G.F. tiveram acesso total a todos os dados do estudo e, juntamente com o comitê diretor (Apêndice Suplementar), tomaram a decisão final de enviar para publicação. Um comitê de monitoramento dos dados de segurança (CMSD) independente (Apêndice Suplementar) supervisionou o ensaio clínico.

RESULTADOS

ANÁLISE DE SEGURANÇA. Após a inscrição de um total de 941 pacientes, uma análise de segurança incluindo todos os pacientes randomizados foi realizada e mostrou uma taxa de mortalidade por todas as causas significativamente maior no grupo FFR em comparação com o grupo controle. Após a recomendação do CMSD (Apêndice Suplementar), o comitê diretor decidiu interromper o recrutamento e realizar um acompanhamento de 1 ano para todos os pacientes randomizados no estudo.

Nessa análise de segurança, a taxa de morte em 12 meses foi de 20 (4,3%) de 469 pacientes no grupo FFR e 8 (1,8%) de 472 pacientes no grupo controle (HR: 2,39; IC de 95%: 1,05-5,43; $P = 0,038$) (Figura Suplementar 1).

TABELA 1 Características demográficas, angiográficas e de FFR basais na população com intenção de tratamento

	Grupo controle (n = 467)	Grupo FFR (n = 460)	Valor de P*
Idade, anos	66±11	65±10	0,16
Masculino	385 (82,0)	393 (85,0)	0,22
Índice de massa corporal, kg/m ²	27±5	28±5	0,09
Tabagismo corrente	118/460 (26,0)	109/460 (24,0)	0,77
Hipertensão arterial	283 (61,0)	265 (58,0)	0,33
Dislipidemia	286 (61,0)	275 (60,0)	0,62
Diabetes	147 (32,0)	143 (31,0)	0,90
Insuficiência renal ^b	180 (39,0)	188 (41,0)	0,47
Diálise	4 (1,0)	4 (1,0)	0,98
História de infarto do miocárdio	100 (21,0)	90 (20,0)	0,51
História de ICP	127 (27,0)	115 (25,0)	0,45
História de AVC	27 (6,0)	13 (3,0)	0,03
Apresentação clínica			
SCA	213 (46,0)	216 (47,0)	0,64
Angina estável ^c	102 (22,0)	89 (19,0)	0,35
Dor torácica atípica ou isquemia silenciosa	152 (32,0)	155 (34,0)	0,71
CCS ≥2	198/461 (2,0)	175/454 (39,0)	0,18
Teste não invasivo anterior	195/465 (42,0)	177/457 (39,0)	0,32
Teste positivo	156/195 (80,0)	142/177 (80,0)	0,54
FEVE ^d	56±11	55±12	0,48
Escala visual analógica EQ-5D ^e	65±21	66±19	0,89
Achados angiográficos			
Acesso radial	428 (92,0)	412 (90,0)	0,28
Vasos com			
Doença uniarterial	13 (3,0)	12 (3,0)	0,44
Doença biarterial	223 (48,0)	201 (44,0)	
Doença triarterial	231 (50,0)	247 (54,0)	
Lesão no tronco da coronária esquerda	50 (11,0)	58 (13,0)	0,37
Escore SYNTAX	18±8	19±8	0,27
Características da lesão			
Número total de lesões	1.634	1.632	
Lesões com estenose >50% de diâmetro por paciente	3 (2-4)	3 (2-4)	0,50
Achados do FFR			
Pacientes com FFR	ND	450 (98,0)	
Falha do FFR	ND	27/1.147 (2,4) ^f	
Complicação do FFR	ND	9/450 (2,0)	
Lesões com FFR (por paciente)	ND	1,38±1,00	
FFR médio	ND	0,77±0,13	
Lesões com FFR >0,80	ND	470/1.090 (43,0)	
FFR médio em lesões com FFR ≤0,80	ND	0,68±0,11	
FFR médio em lesões com FFR >0,80	ND	0,88±0,05	

Os valores são expressos como média ± desvio padrão, n (%), n/N (%) ou mediana (intervalo interquartil). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos atribuídos aleatoriamente em qualquer uma das características basais, exceto para história de acidente vascular cerebral ($P = 0,03$) e frequência de estenose de 50 a 69% do diâmetro ($P = 0,0007$). *Os valores de P são para o grupo FFR em comparação com o grupo controle de pacientes. ^bA insuficiência renal foi definida como taxa de filtração glomerular <60 mL/min. ^cA angina foi classificada de acordo com a classificação funcional CCS, em que as classes variam de I a IV, sendo que as classes mais altas indicam maiores limitações à atividade física devido à angina. ^dFEVE conforme definido pelo ultrassom cardíaco padrão ou qualquer outra modalidade de imagem não invasiva. ^eEscore do grupo de acordo com o EuroQol. ^fUm total de 1.090 de 1.632 lesões tiveram a medida de FFR realizada. As lesões culpadas por infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável e lesões ocluídas totais não foram avaliadas conforme previsto no protocolo. Apenas 27 lesões não foram medidas por razões anatômicas ou técnicas.

CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; EQ-5D = Escala de Qualidade de Vida Europeia de 5 Dimensões; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FFR = fluxo fracionado de reserva; ICP = intervenção coronária percutânea; ND = não disponível; SCA = síndrome coronariana aguda; SYNTAX = Sinergia entre ICP com Taxus e Cirurgia Cardíaca.

Houve 10 (2,2%) complicações relacionadas ao procedimento FFR, incluindo quatro dissecações de artérias

TABELA 2 Comparação da estratégia de tratamento entre pacientes do grupo controle e FFR

	Grupo controle (n = 467)	Grupo FFR (n = 460)	Valor de P*
Estratégia de revascularização			0,002
Apenas tratamento clínico ideal	43 (9,0)	78 (17,0)	
CRM	55 (12,0)	54 (12,0)	
ICP	369 (79,0)	328 (71,0)	
ICP			
Lesões com estenose de 50%-70%	517 (42,7)	548 (49,5)	0,94
Lesões com OCT	55 (4,5)	63 (6,0)	0,96
Pacientes com doença triarterial	258 (69,9)	247 (75,3)	0,13
Escore SYNTAX	17±7	19±8	0,007
Endopróteses por paciente	2,2±1,2	2,1±1,2	0,54
Endoprótese de eluição de medicamentos	745 (94,0)	657 (95,0)	
Revascularização completa	148 (57,4)	135 (54,7)	0,84
CRM			
Lesões com estenose de 50%-70%	87 (40,3)	90 (40,2)	0,96
Lesões com OCT	21 (10,0)	23 (10,0)	0,97
Pacientes com doença triarterial	48 (13,5)	51 (15,9)	0,33
Escore SYNTAX	26±9	24±6	0,034
Média de anastomoses totais	2,9±0,9	2,9±0,9	0,81
Média de anastomoses arteriais	2,3±0,9	2,2±0,9	0,40
Revascularização completa	30 (62,5)	30 (58,8)	1
Tratamento clínico ideal			
Lesões com estenose de 50%-70%	90 (70,0)	164 (72,0)	0,15
Lesões com OCT	10 (6,8)	13 (5,4)	0,72
Escore SYNTAX	17±9	16±7	0,56

Os valores são descritos por n (%) ou média ± desvio padrão. Houve diferenças significativas entre os dois grupos aleatoriamente atribuídos na estratégia de revascularização, com mais pacientes tratados com ICP no grupo controle em comparação com o grupo FFR e menos pacientes tratados com a melhor terapia clínica apenas no grupo controle em comparação com o grupo FFR ($P = 0,002$). *Os valores de P são para o grupo FFR em comparação com o grupo controle de pacientes.
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; OCT = oclusão crônica total; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

coronárias induzidas pelo fio-guia do FFR (incluindo um caso fatal), três disfunções ou fraturas da pressão do fio-guia e três arritmias atriais transitórias ou dor torácica intensa durante a administração de adenosina.

ANÁLISE DA INTENÇÃO DE TRATAMENTO. Após a interrupção prematura das inclusões seguindo a recomendação do CMSD, 927 dos 941 pacientes foram incluídos na análise de intenção de tratamento, sendo que nove pacientes do grupo FFR e cinco pacientes do grupo angiografia retiraram o consentimento e um paciente do grupo angiografia foi perdido no acompanhamento (Figura Suplementar 2). Todos os 927 pacientes tinham doença de dois ou três vasos, com 460 pacientes sendo atribuídos ao grupo FFR e 467 pacientes sendo atribuídos ao grupo controle. A duração mediana do acompanhamento foi comparável em ambos os grupos com um acompanhamento mediano de 24 meses (IIQ: 12,5-37,1 meses) ($P = 0,86$). Apenas um (0,1%) paciente foi perdido no acompanhamento, e 10 (1,0%) pacientes não tinham o consentimento informado ou retiraram o consentimento. Após 1 ano do início do estudo e em um acompanhamento médio de 24±12 meses, não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois

grupos (Figura Suplementar 3). Devido a restrições orçamentárias, não foi possível estender ainda mais o acompanhamento.

Os dois grupos eram bem equilibrados quanto às características basais (Tabela 1). No entanto, o número de pacientes com história de acidente vascular cerebral anterior foi significativamente maior no grupo controle. Mais de 30% dos pacientes apresentavam diabetes, e 40% apresentavam angina de classe II a IV. Aproximadamente 45% dos pacientes foram incluídos após uma SCA. Um total de 19% dos pacientes com SCA no grupo controle e 20% no grupo FFR foram incluídos após infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST manejado por angioplastia primária nos dias anteriores, sendo reavaliados para estado coronariano multiarterial, além da lesão culpada tratada na fase aguda e não incluída na análise. As características da angiografia coronariana foram semelhantes entre os grupos.

Houve diferença significativa na estratégia terapêutica entre os dois grupos. Embora a proporção de revascularização da CRM tenha sido semelhante entre os grupos, mais pacientes foram encaminhados para tratamento clínico isolado e menos pacientes foram encaminhados para revascularização por ICP no grupo FFR em comparação com o grupo controle ($P = 0,002$) (Tabela 2, Figura 1, Tabelas Suplementares 1 e 2).

Em pacientes tratados com ICP, o procedimento de revascularização foi comparável entre os dois grupos. Nesses pacientes, o escore SYNTAX médio foi significativamente maior no grupo FFR em comparação com o grupo controle ($P = 0,007$). Por outro lado, em pacientes tratados com CRM, o escore SYNTAX médio foi maior no grupo controle em comparação com o grupo FFR ($P = 0,034$) (Tabela 2). Apesar de encontrar FFR >0,80, 127 (11,5%) lesões foram tratadas com ICP e colocação de endoprótese; da mesma forma, foram realizados 38 (16,9%) enxertos de revascularização.

No acompanhamento de 1 ano, 134 (14,4%) pacientes tiveram pelo menos um evento de desfecho primário. Na análise de intenção de tratamento, não observamos diferença significativa para o desfecho primário de ECCAM entre o grupo FFR com 14,6% (67 eventos) e o grupo controle com 14,4% (67 eventos) (HR: 0,97; IC de 95%: 0,69-1,36; $P = 0,85$) (Tabela 3, Figura 2). Essa ausência de diferença entre os grupos foi mantida na análise de sobrevida a longo prazo com um acompanhamento médio de 24 meses (IIQ: 12,5-37,1 meses) (Figura 2).

Na análise da intenção de tratamento, a mortalidade por todas as causas foi 3,7% no grupo FFR em comparação a 1,5% no grupo controle (HR: 2,34; IC de 95%: 0,97-5,18; $P = 0,06$) (Figura Suplementar 4). A mortalidade cardiovascular foi de 2,6% no grupo FFR em comparação com 1,1% no grupo controle (HR: 2,37;

IC de 95%: 0,83-6,76; $P = 0,11$). Os pacientes do grupo FFR tratados com ICP que morreram em 12 meses tiveram oclusão crônica total e doença de três vasos mais frequentemente, além de um escore SYNTAX mais alto do que os pacientes do grupo controle que morreram (Tabela Suplementar 3).

Em 1 ano de acompanhamento, os casos de infarto do miocárdio representaram 6,1% no grupo FFR e 6,0% no grupo controle (HR: 1,03; IC de 95%: 0,61-1,74; $P = 0,90$); os casos de AVC foram 0,2% no grupo FFR e 1,5% no grupo controle (HR: 0,13; IC de 95%: 0,02-1,07; $P = 0,06$); e os casos de revascularização não planejada representaram 8% no grupo FFR em comparação com 9,9% no grupo controle (HR: 0,79; IC de 95%: 0,51-1,22; $P = 0,28$).

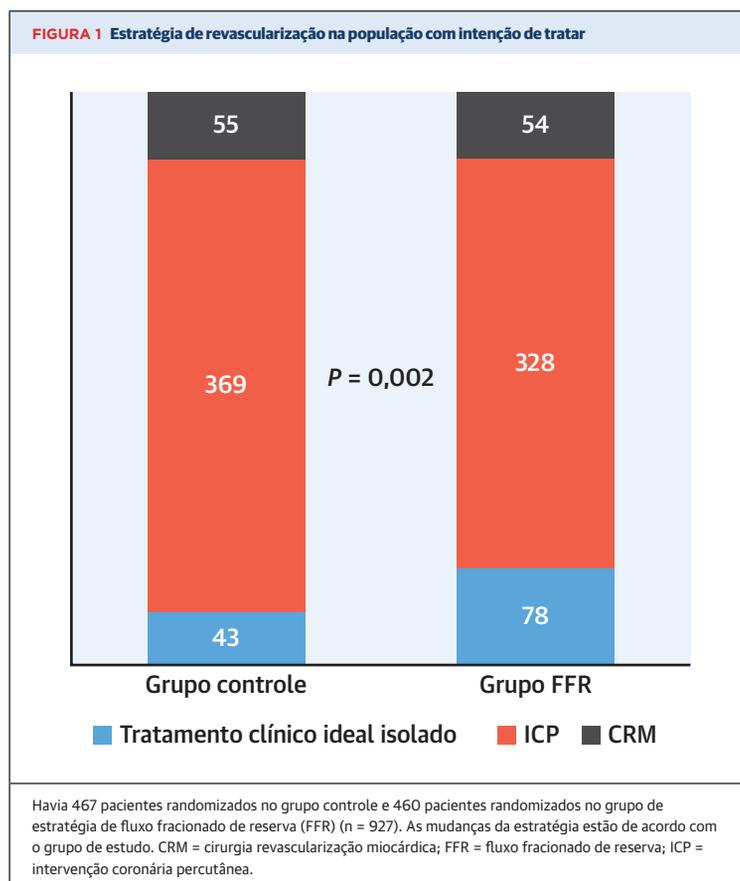
Na análise de subgrupo pré-especificada, houve uma tendência a taxas mais altas de ECCAM em pacientes com escore SYNTAX >32 no grupo FFR, apresentando 10 (43,4%) de 23 eventos em comparação com o grupo controle que apresentou três (10,3%) de 29 eventos (HR: 3,3; IC de 95%: 0,66-16,8; $P_{\text{interação}} = 0,15$). HRs e ICs para o desfecho primário composto por subgrupos pré-especificados são relatados na Figura 3.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos de estudo nas pontuações de qualidade de vida em 1 ano (escala visual = 71 ± 19 no grupo FFR em comparação com 71 ± 16 no grupo controle; $P = 0,62$).

Para analisar ainda mais a influência do FFR nos desfechos clínicos em 1 ano, realizamos uma análise univariada e multivariada e examinamos a associação das características dos pacientes com o desfecho primário do estudo (Tabela Suplementar 4). Descobrimos que uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% (HR: 2,33; IC de 95%: 1,07-4,74; $P = 0,02$) e um escore SYNTAX >32 (HR: 3,36; IC de 95%: 1,39-7,65; $P < 0,001$) foram independentemente associados com a incidência combinada de ECCAM.

DISCUSSÃO

O ensaio clínico FUTURE é um dos poucos ensaios clínicos prospectivos randomizados e abertos realizados em todos os pacientes com DAC multiarterial que se apresentaram, avaliando todas as estratégias de tratamento disponíveis (tratamento clínico ideal [TCI], ICP e CRM) e comparando a medição de FFR com o manejo tradicional sem FFR. O estudo foi interrompido prematuramente seguindo uma recomendação do CMSD independente que observou mortalidade por todas as causas significativamente maior em pacientes alocados no grupo FFR. No entanto, essa observação não foi confirmada pela análise de intenção de tratamento em 1 ano de acompanhamento. No acompanhamento de 1 ano, não houve diferença significativa entre a estratégia



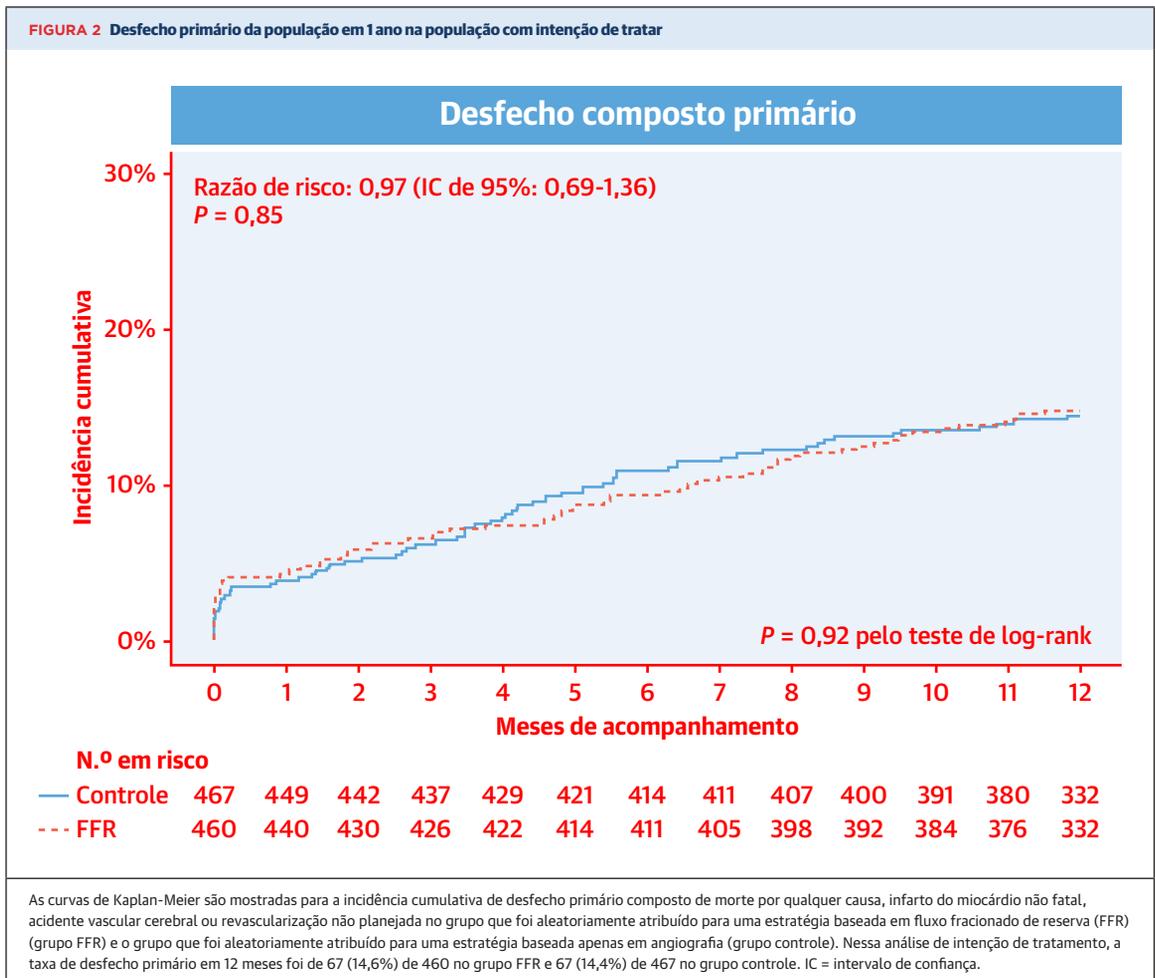
baseada em FFR e uma estratégia angiográfica tradicional sem FFR para o desfecho primário de ECCAM.

A maior mortalidade por todas as causas associada à estratégia FFR em nossa análise de segurança foi, em nossa opinião, devido ao acaso. O número absoluto de óbitos entre os grupos foi, na verdade, muito pequeno; o índice de fragilidade para essa diferença significativa é baixo, com valor de 1 (12). Uma pequena mudança na contagem de eventos tornaria a diferença insignificante.

TABELA 3 Desfechos primários e secundários na população com intenção de tratar em 1 ano de acompanhamento

Eventos	Grupo controle (n = 467)	Grupo FFR (n = 460)	HR (IC de 95%)	Valor de P*
Composto de morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização não planejada	67 (14,4)	67 (14,6)	0,97 (0,69-1,36)	0,85
Morte por qualquer causa	7 (1,5)	17 (3,7)	2,34 (0,97-5,68)	0,06
Morte cardiovascular	5 (1,1)	12 (2,6)	2,37 (0,83-6,76)	0,11
Infarto do miocárdio	28 (6,0)	28 (6,1)	1,03 (0,61-1,74)	0,90
Acidente vascular cerebral	7 (1,5)	1 (0,2)	0,13 (0,02-1,07)	0,06
Revascularização não planejada	46 (9,9)	37 (8,0)	0,79 (0,51-1,22)	0,28

Os valores são expressos em n (%), salvo indicação contrária. Todos os resultados foram ajustados para o centro e estado do diabetes (estratificação inicial na randomização). A HR apresentada é consequentemente ajustada para essas duas variáveis. *Os valores de P são para o grupo FFR em comparação com o grupo controle de pacientes.
IC = intervalo de confiança; FFR = fluxo fracionado de reserva; HR = razão de risco.



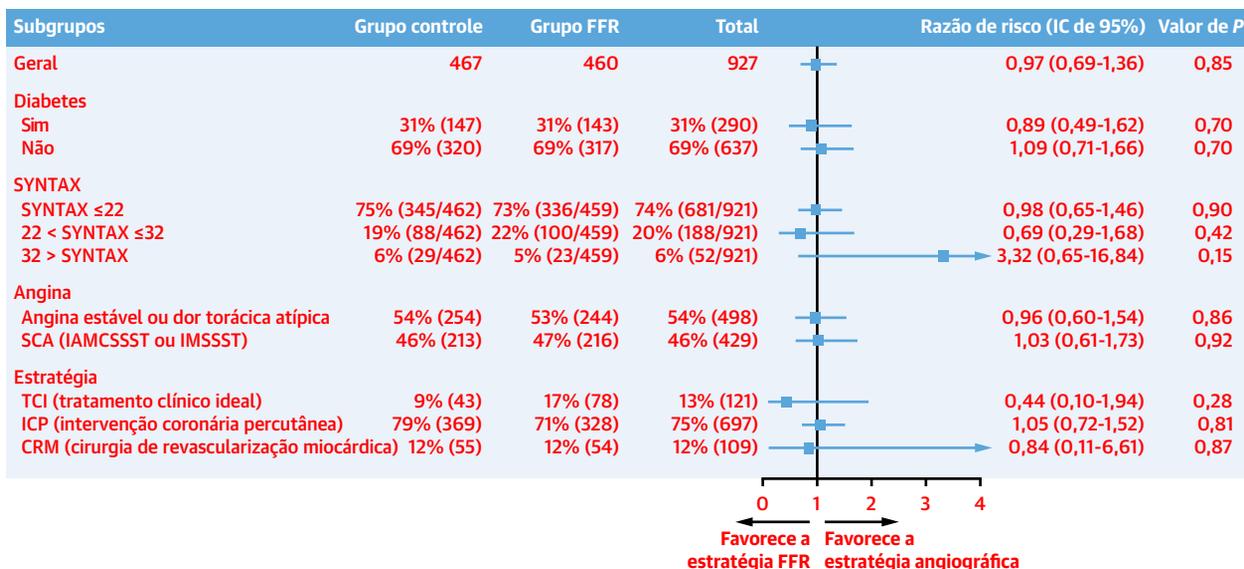
Foi isso mesmo que observamos ao passar da população de segurança para a população com intenção de tratamento em 1 ano de acompanhamento, e isso foi confirmado no acompanhamento estendido. Mesmo assim, as razões de chance foram mais ou menos idênticas na análise de segurança e na intenção de tratamento, e não se pode descartar completamente que houve um efeito da estratégia de tratamento baseada em FFR. Neste momento, a hipótese de que o FFR pode induzir um viés para intervenção imediata (ou seja, ICP), em vez de revascularização cirúrgica, não pode ser excluída.

Mesmo que essa diferença não tenha sido por acaso, não há dados que sugiram que ela estivesse relacionada à realização da medida do FFR, exceto em um caso em que ocorreu dissecação do tronco esquerdo durante o procedimento (Tabela Suplementar 5). Com uma taxa de acerto de 97,7% da medição de FFR em lesões-alvo, nossos resultados estão de acordo com os relatados em ensaios clínicos randomizados de FFR ou registros (7,8,13,14). A taxa de complicações graves associadas à medição de FFR (n = 4 de 464, 0,8%) foi comparável

às taxas de 0,2% e 2% relatadas no FAMOUS-NSTEMI (*Fractional flow reserve versus angiography in guidance management to optimize results in non-ST-elevation myocardial infarction*/Fluxo fracionado de reserva vs. angiografia na orientação do manejo para otimizar os resultados no infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST) e RIPCARD (*Does Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain*/A avaliação de rotina do fio de pressão influencia a estratégia de gerenciamento na angiografia coronária para o diagnóstico de dor torácica?), respectivamente, e menor que a taxa de 4% no ORBITA (*Objective Randomized Blinded Investigation with Optimization Medical Therapy of Angioplasty in stable angina*/Investigação cega randomizada objetiva com otimização da terapia clínica de angioplastia na angina estável) (8,13,15).

Em um cenário clínico incluindo ICP com endopróteses de eluição de medicamentos de segunda geração, predominantemente enxertos de duas artérias para CRM e altas taxas de TCI, nosso estudo não mostrou

FIGURA 3 Análises de subgrupos para o desfecho primário em 1 ano



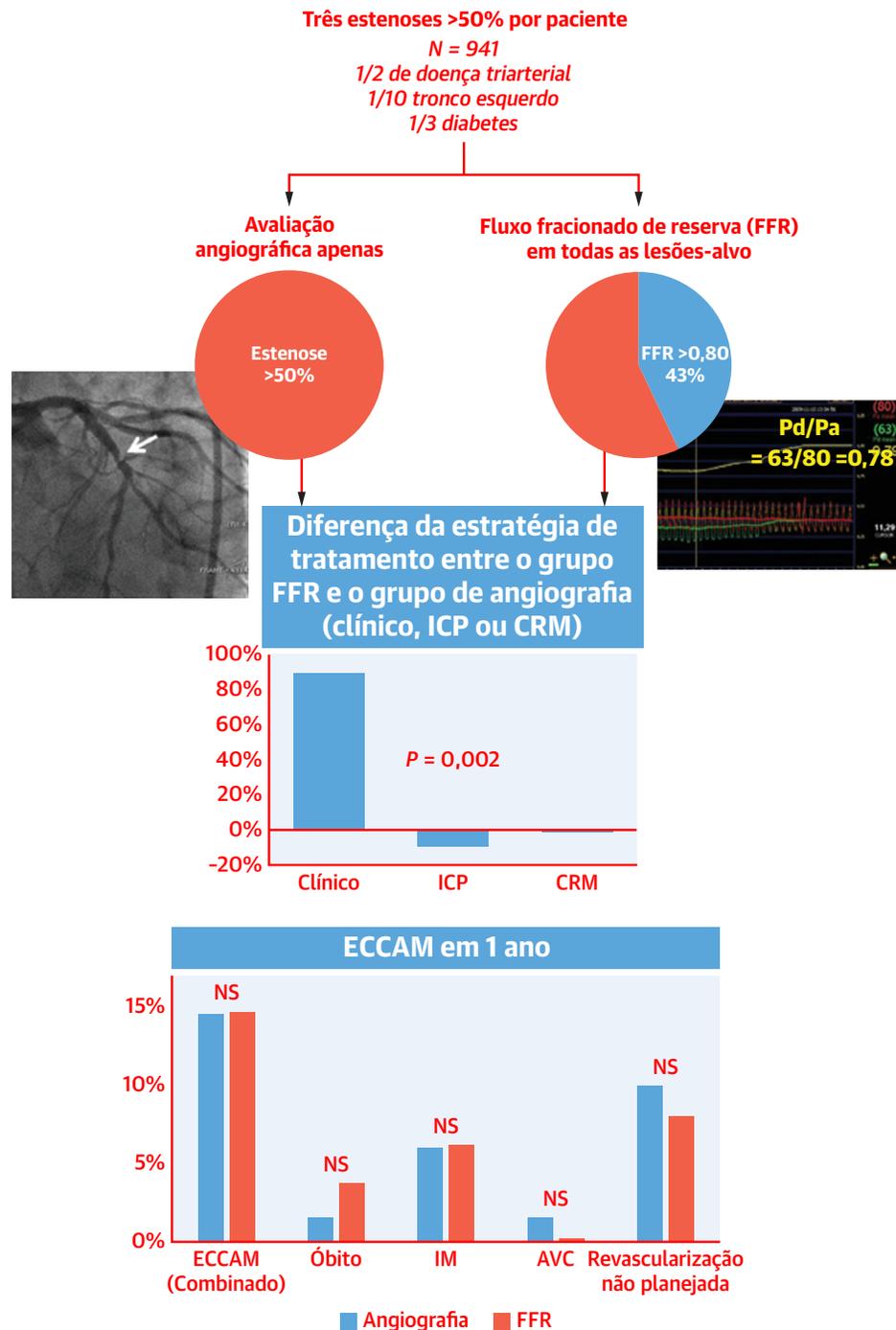
São mostradas as estimativas de razão de risco para o desfecho primário (morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização não planejada) com seus ICs de 95% entre pacientes em subgrupos pré-especificados comparando o grupo FFR com o grupo controle. Uma razão de risco <1,00 (**painel esquerdo**) favorece o grupo FFR, uma razão de risco >1,00 (**painel direito**) favorece o grupo controle. As análises são pré-especificadas no protocolo. SCA = síndrome coronariana aguda; IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; SYNTAX = Sinergia entre ICP com Taxus e Cirurgia Cardíaca; outras abreviaturas conforme a Figura 2.

um benefício significativo em termos de ECCAM em 1 ano com um método invasivo baseado em FFR em comparação com a estratégia de angiografia tradicional. Existem poucos ensaios clínicos randomizados comparando estratégias de revascularização angiográficas baseadas em FFR com estratégias tradicionais em pacientes com DAC. O estudo FAME (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation/Fluxo fracionado de reserva vs. angiografia para avaliação multiarterial*), em angina estável ou SCA estabilizada, mostrou benefício clínico significativo no ECCAM em 1 ano a favor de uma estratégia baseada em FFR em comparação com avaliação angiográfica tradicional (7); no entanto, no caso de SCA, o impacto clínico da FFR é misto e discutível (16-18). Nesses estudos, as duas estratégias foram utilizadas pelos investigadores para decidir se revascularizariam ou não os vasos coronários com ICP, sem considerar a cirurgia. A diferença nos achados desses estudos em comparação com o estudo FUTURE pode ser devido a uma diferença nas populações estudadas. A maioria dos ensaios clínicos randomizados anteriores que avaliaram o uso de FFR foi realizada em pacientes elegíveis para ICP (7,13,15-17). Em todos esses ensaios clínicos, não foram incluídos pacientes elegíveis para revascularização do miocárdio ou com lesões coronárias não tratáveis por ICP. Além disso, ensaios clínicos de fase 2 recentes em pacientes

encaminhados para CRM mostraram que uma estratégia baseada em FFR não melhorou significativamente os desfechos em 6 meses ou 1 ano de acompanhamento (19,20).

Em contraste, o ensaio clínico FUTURE foi delineado para avaliar se o FFR pode ajudar a escolher a melhor opção terapêutica entre ICP, CRM e tratamento clínico em uma população de angiografia coronária incluindo todos os pacientes que se apresentaram. Em um grupo menor de 350 pacientes com IMSSST, o ensaio clínico FAMOUS-NSTEMI comparou o impacto do FFR na tomada de decisão da estratégia de tratamento em relação à angiografia isolada e não mostrou diferença nas taxas de ECCAM em 1 ano de acompanhamento (8).

A população do ensaio clínico FUTURE teve DAC mais grave do que em ensaios clínicos FFR anteriores (7,13,15). Em nossa população de estudo, o escore SYNTAX médio (19±8) foi maior do que no estudo FAME (14,5±9) (7). Os pacientes eram mais velhos e havia mais frequência de diabetes entre eles do que nos ensaios clínicos COMPARE-ACUTE (*Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD/Comparação entre revascularização guiada por FFR vs. estratégia convencional em pacientes com IAMCSST com DCM*) ou FAMOUS-NSTEMI (8,17). Mais de 50% da nossa população tinha doença triarterial, o que foi

ILUSTRACÃO CENTRAL Impacto do fluxo fracionado de reserva na estratégia de tratamento e desfechos em 1 ano**Pacientes com DAC multiarterial em angiografia**

Rioufol, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(19):1875-1885.

O ensaio clínico FUTURE (*F*unctional Testing *U*nderlying *C*oronary *R*evascularization/ *T*estes funcionais subjacentes à revascularização coronária) comparou uma estratégia baseada em fluxo fracionado de reserva (FFR) com uma estratégia angiográfica tradicional em 941 pacientes com doença multiarterial. O FFR foi >0,80 em cerca de 40% das estenoses e quase dobrou a taxa da estratégia de tratamento clínico apenas. Uma estratégia orientada por FFR não modifica os resultados cardiovasculares em 1 ano em comparação com um atendimento clássico. AVC = acidente vascular cerebral; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; ECCAM = eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores; FFR = fluxo fracionado de reserva; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; NS = não significativo; Pd/Pa = razão da pressão coronária distal (Pd) sobre a pressão coronária aórtica (Pa) sob hiperemia dado o valor de FFR.

duas vezes mais do que no estudo FAME ou no ensaio clínico FAMOUS-NSTEMI. Além disso, >1 em cada 10 pacientes no ensaio clínico FUTURE tinha doença significativa do tronco esquerdo (>50% de estenose), o que foi um critério de não inclusão nos outros estudos (7,8,15-17).

Pode ser possível que, para os pacientes com DAC mais grave, a extensão global do ateroma prejudique uma abordagem funcional com FFR. Assim, em caso de doença muito grave, expressa por altos escores SYNTAX, o impacto funcional da estenose significativa avaliada como FFR <0,80 é menor do que no caso de FFR <0,80 em pacientes com SYNTAX menor.

A integração rotineira do FFR no processo de tomada de decisão para pacientes com DAC obstrutiva está associada a uma taxa significativa de reclassificação do tratamento, com menos procedimentos de revascularização (6-8,13,21,22). Esse impacto do FFR mostrou-se seguro em registros e ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes elegíveis para ICP. No presente estudo, o uso do FFR reduziu significativamente a proporção de pacientes revascularizados, com mais pacientes encaminhados apenas para tratamento clínico. Essa influência do FFR na tomada de decisão terapêutica foi comparável ao aumento de 9,5% no TCI no ensaio clínico FAMOUS-NSTEMI (8). Assim, em nossa população com DAC multiarterial, o FFR aumentou significativamente a proporção de pacientes tratados com medicação apenas duas vezes em comparação com a angiografia isolada. Houve 12,6% menos endopróteses no grupo FFR, mas o número total de endopróteses foi maior do que em outros estudos que usaram apenas ICP como técnica de revascularização (7,17). Isso certamente ocorreu devido a mudanças na estratégia da cirurgia e algumas lesões com FFR >0,80 sendo revascularizadas a critério clínico do médico, sendo o ensaio clínico FUTURE um estudo da vida real. Por outro lado, a experiência dos cirurgiões com FFR provavelmente levou a menos endopróteses do que a taxa esperada no grupo de angiografia. Na análise geral, a taxa de CRM não diminuiu no grupo FFR, mas isso não reflete as mudanças de estratégia individual entre ICP, CRM e TCI, que variaram entre 21% (8) e 43% (22), provavelmente respondendo por esse aspecto.

Recentemente, em pacientes multiarteriais com baixa fração de ejeção, a presença ou ausência de isquemia não modificou o resultado após a CRM (23). No ensaio clínico FUTURE, a análise multivariada exploratória mostrou que a fração de ejeção <40 e o escore SYNTAX >32 foram independentemente associados à taxa de ECCAM, mas o FFR não conseguiu agregar valor

clínico nesse cenário. Isso sugere que, nos pacientes mais graves com lesões coronarianas complexas, o valor aditivo dos dados de isquemia miocárdica fornecidos pelo FFR pode nem sempre ser útil.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Devido ao encerramento prematuro do recrutamento após a solicitação do CMSD, apenas 54% da amostra originalmente planejada foi incluída, limitando o poder estatístico para demonstrar o benefício com uma estratégia de tratamento baseada em FFR. No entanto, deve-se notar que, apesar da falta de poder estatístico e considerando as taxas observadas de eventos adversos, haveria apenas 3,1% de poder estatístico condicional para demonstrar qualquer diferença entre os grupos se o número total de pacientes planejados (n = 1.728) tivesse sido recrutado. Porém, a ausência de diferença pode estar relacionada às pequenas diferenças nas estratégias gerais de tratamento. No grupo FFR, a decisão clínica de revascularizar algumas lesões apesar de um valor >0,80 pode ter reduzido ainda mais a diferença entre os grupos. Finalmente, nossa população de estudo pode não ser representativa de todos os pacientes com DAC multiarterial.

CONCLUSÕES

Em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial, uma estratégia orientada por FFR quase dobrou a taxa de TCI isolado e diminuiu as taxas de revascularização em comparação com a angiografia isolada. No entanto, a estratégia orientada por FFR não influenciou significativamente os desfechos clínicos em 1 ano, que dependiam principalmente da função ventricular esquerda e do escore SYNTAX. O presente estudo sugere que o FFR ajuda na decisão da estratégia de revascularização mais adequada, mas não influencia por si só o desfecho clínico (*Ilustração Central*).

AGRADECIMENTOS. Os autores deste ensaio clínico agradecem a todos os membros das autoridades patrocinadoras do Hospices Civils de Lyon, a saber, Muriel Malbezin, Valerie Plattner, Irène Zublena, Marie Lapeyre e todos os pesquisadores associados por seu inestimável trabalho neste ensaio clínico. Os autores também agradecem a todos os membros dos diferentes comitês de avaliação por seu trabalho especializado, especialmente ao Dr. Cyrille Bergerot e Dra. Brigitte de Breynne. Os pesquisadores do ensaio clínico FUTURE (*Functional Testing Underlying Coronary Revascularization*/Testes funcionais subjacentes à revascularização coronária) estão listados no [Apêndice Suplementar](#).

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho foi financiado por uma bolsa acadêmica (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National) do governo francês, e o Hospices Civils de Lyon foi o patrocinador acadêmico, estando envolvido na coleta e verificação de todos os dados do estudo. A St Jude Medical e a Volcano forneceram 46% dos fios de fluxo fracionado de reserva sem qualquer custo. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Gilles Rioufol, Department of Hémodynamique et Cardiologie Interventionnelle, Hôpital Cardiologique et Pneumologique Louis Pradel, 28 avenue du Doyen Lépine, 69677 Bron, França. E-mail: gilles.rioufol@univ-lyon1.fr.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE

E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO: Em comparação com a avaliação angiográfica convencional, a revascularização percutânea orientada por medidas do FFR não melhora os resultados clínicos a curto prazo, mas reduz o número de intervenções desnecessárias em pacientes com doença coronária multiarterial.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Em pacientes com DAC multiarterial anatomicamente complexa, os resultados dependem mais da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da anatomia coronária do que das medidas do FFR.

REFERÊNCIAS

- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1639-1653.
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2212-2241.
- Nam C-W, Mangiacapra F, Entjes R, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1211-1218.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. 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;87:1354-1367.
- 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.
- 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.
- Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36:100-111.
- EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
- Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro-Intervention*. 2005;1:219-227.
- 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;360:961-972.
- Carter RE, McKie PM, Stortie CB. The Fragility Index: a P-value in sheep's clothing? *Eur Heart J*. 2017;38:346-348.
- Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain: The RIPCORD study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:248-255.
- Baptista SB, Raposo L, Santos L, 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*. 2017;10:e004296.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.
- 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.
- 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.
- 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.
- Thuesen AL, Riber LP, Veien KT, et al. Fractional flow reserve versus angiographically-guided coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2732-2743.
- Glineur D, Grau JB, Etienne P-Y, et al. Impact of preoperative fractional flow reserve on arterial bypass graft anastomotic function: the IMPAG trial. *Eur Heart J*. 2019;40:2421-2428.
- Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the defer study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-2111.
- Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129:173-185.
- Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134:1314-1324.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, estratégia de revascularização coronariana, fluxo fracionado de reserva

APÊNDICE Para acesso a uma seção de Métodos expandida, bem como figuras e tabelas suplementares, confira a versão on-line deste artigo.