

Impacto Clínico e Custo-Efetividade da FFR em Comparação à Angiografia em Pacientes com Doenças Multiarteriais Submetidos à ICP

Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis of FFR Compared with Angiography in Multivessel Disease Patient

Edgard Freitas Quintella,^{1,2} Esmeralci Ferreira,¹ Vitor Manuel Pereira Azevedo,^{3,4} Denizar V. Araujo,¹ Fernando Mendes Sant'Anna,¹ Bernardo Amorim,² Denilson Campos de Albuquerque¹

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ),¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. Universitat de València,³ Valencia – Espanha

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL),⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Em pacientes multiarteriais e lesões moderadas, a reserva de fluxo fracionada (FFR) avalia cada lesão e direciona o tratamento, podendo ser útil no custo-efetividade (CE) de implante de *stents* não farmacológicos (SNF).

Objetivos: Avaliar CE e impacto clínico da angioplastia + FFR versus angioplastia + angiografia (ANGIO), em multiarteriais, utilizando SNF.

Métodos: pacientes com doença multiarteriais foram randomizados prospectivamente durante ± 5 anos para FFR ou ANGIO, e acompanhados por até 12 meses. Foram avaliados eventos cardíacos maiores (ECAM), reestenose e CE.

Resultados: foram incluídos 69 pacientes, 47(68,1%) homens, 34(49,2%) no FFR e 35(50,7%) no ANGIO, idade $62,0 \pm 9,0$ anos, com angina estável e Síndrome Coronariana Aguda estabilizada. No FFR, havia 26 com doença (76,5%) biarterial e 8 (23,5%) triarterial, e no grupo ANGIO, 24(68,6%) biarteriais e 11(31,4%) triarteriais. Ocorreram 12(17,3%) ECAM – 3(4,3%) óbitos: 2(5,8%) no FFR e 1(2,8%) no ANGIO, 9(13,0%) anginas, 4(11,7%) no FFR e 5(14,2%) no ANGIO, 6 reestenoses: 2(5,8%) no FFR e 4 (11,4%) no ANGIO. Angiografia detectou 87(53,0%) lesões no FFR, 39(23,7%) com ICP e 48(29,3%) com tratamento clínico; e 77(47,0%) lesões no ANGIO, todas submetidas à angioplastia. Quanto aos *stents*, registrou-se 39(33,3%) ($0,45 \pm 0,50$ *stents*/lesão) no FFR e 78(66,6%) ($1,05 \pm 0,22$ *stents*/lesão) no ANGIO ($p = 0,0001$); ANGIO utilizou 51,4% a mais que o FFR. Análise de CE revelou um custo de R\$5045,97 e R\$5.430,60 nos grupos ANGIO e FFR, respectivamente. A diferença de efetividade foi 1,82%.

Conclusões: FFR diminuiu o número de lesões tratadas e de *stents* e necessidade de revascularização do vaso-alvo, com CE comparável ao da angiografia. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Reserva Fracionada do Fluxo Miocárdio; Análise de Custo Benefício; Doença da Artéria Coronariana; Angioplastia Coronária com Balão; *Stents*.

Abstract

Background: In multivessel disease patients with moderate stenosis, fractional flow reserve (FFR) allows the analysis of the lesions and guides treatment, and could contribute to the cost-effectiveness (CE) of non-pharmacological stents (NPS).

Objectives: To evaluate CE and clinical impact of FFR-guided versus angiography-guided angioplasty (ANGIO) in multivessel patients using NPS.

Methods: Multivessel disease patients were prospectively randomized to FFR or ANGIO groups during a 5 year-period and followed for < 12 months. Outcomes measures were major adverse cardiac events (MACE), restenosis and CE.

Results: We studied 69 patients, 47 (68.1%) men, aged 62.0 ± 9.0 years, 34 (49.2%) in FFR group and 35 (50.7%) in ANGIO group, with stable angina or acute coronary syndrome. In FFR, there were 26 patients with biarterial disease (76.5%) and 8 (23.5%) with triarterial disease, and in ANGIO, 24 (68.6%) with biarterial and 11 (31.4%) with triarterial disease. Twelve MACEs were observed – 3 deaths: 2 (5.8%) in FFR and 1 (2.8%) in ANGIO, 9 (13.0%) angina: 4(11.7%) in FFR and 5(14.2%) in ANGIO, 6 restenosis: 2(5.8%) in FFR and 4 (11.4%) in ANGIO. Angiography detected 87(53.0%) lesions in FFR, 39(23.7%) with PCI and 48(29.3%) with medical treatment; and 77 (47.0%) lesions in ANGIO, all treated with angioplasty. Thirty-nine (33.3%) stents were registered in FFR (0.45 ± 0.50 stents/lesion) and 78 (1.05 ± 0.22 stents/lesion) in ANGIO ($p = 0.0001$), 51.4% greater in ANGIO than FFR. CE analysis revealed a cost of BRL 5,045.97 BRL 5,430.60 in ANGIO and FFR, respectively. The difference of effectiveness was of 1.82%.

Conclusion: FFR reduced the number of lesions treated and stents, and the need for target-lesion revascularization, with a CE comparable with that of angiography. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Fractional Flow Reserve, Myocardial; Cost-Benefit Analysis; Coronary Artery Disease/economics; Angioplasty, Balloon, Coronary; Stents.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Edgard Freitas Quintella •

Rua dos Jacarandás 300, Bloco 5 Apto 1206. CEP 22776-050, Barra da Tijuca, RJ – Brasil

E-mail: e.quintella@gmail.com

Artigo recebido em 04/04/2018, revisado em 23/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180262

Introdução

Na doença arterial coronariana (DAC) estável, as lesões demonstradas angiograficamente apresentam melhor benefício de revascularização miocárdica (RM) se relacionadas à isquemia.¹

Testes não invasivos (TNIs) de isquemia podem apresentar resultados conflitantes, limitando, assim, a determinação das lesões culpadas orientadas pelos sintomas e consequentemente uma melhor definição terapêutica.² Na doença coronariana multiarterial, a angiografia pode falhar na avaliação prognóstica, sobretudo em estenoses moderadas (50-70%).³

O estudo FAME-2⁴ utilizou reserva de fluxo fracionada (FFR) versus angiografia para definir lesões que deveriam ser tratadas, e foi interrompido precocemente devido à superioridade da revascularização com FFR.

A maioria das intervenções coronarianas percutâneas (ICP) ainda são realizadas sem TNI. Em 70% dos casos, existe comprometimento multiarterial, sendo em 80%, lesões moderadas.⁵ No entanto, estima-se que entre 40-50% dessas lesões causam isquemia.

O FFR é a melhor forma de relacionar obstrução à isquemia. O valor de $< 0,75$ no FFR é definitivo para demonstração de isquemia, e sua sensibilidade, especificidade, valor preditivos positivo e negativo são maiores que 90%.^{6,7} A ICP nas lesões causadoras de isquemia demonstrou custo-efetividade (CE), reduzindo eventos cardíacos maiores (ECAM).⁸

Fearon et al.,⁹ mostraram que ICP com FFR em pacientes com doença uniarterial foi superior em custo-efetividade, quando comparada a tratamentos de todas as lesões baseadas na angiografia ou cintilografia.

Nosso estudo visa contribuir na compreensão da custo-efetividade da ICP guiada pelo FFR em pacientes multiarteriais.

Objetivos

Analisar ECAM e custo-efetividade da FFR, comparando critérios angiográficos, em pacientes multiarteriais submetidos à ICP.

Método

Estudo clínico prospectivo, randomizado, com ICP em 70 pacientes multiarteriais do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ) e do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC), no período de abril de 2011 a maio de 2016.

Os pacientes foram randomizados por meio de números sequenciais gerados aleatoriamente por computador (com emprego do programa *R 2.11*), para serem submetidos à:

1. Medida do FFR em todas as lesões significativas e ICP com implante de stent naquelas nas quais o FFR for $< 0,75$ – grupo FFR;
2. ICP com implante de *stents* em todas as estenoses maiores do que 60% pela estimativa visual da angiografia – grupo ANGIO

Cada número gerado pelo computador correspondia a um grupo. Esses números/grupos foram colocados dentro de envelopes opacos e lacrados, e abertos sequencialmente à

medida que os pacientes foram recrutados para o estudo por uma pessoa que não tinha conhecimento do propósito dos números.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando-se o programa Epi-Info versão 3.4. Foi considerado um poder $(1-\beta)$ de 80% e intervalo de confiança de 95%. Foi utilizada a estimativa de 17% na diferença de custos entre os dois grupos, para definição do tamanho amostral necessário para alcançar significância estatística.

O “n” calculado foi de 200 pacientes sendo 100 para cada grupo, entretanto, por restrições financeiras, o número de inclusões foi de 70.

População estudada

Pacientes com idade igual ou superior a 21 anos, com doença multiarterial estável ou com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) após 7 dias, pelo menos uma lesão moderada ($>60\%$) na coronariografia sem disfunção do ventrículo esquerdo grave, e com TNI isquêmico, divididos em 2 grupos (Tabela 1). No grupo 1- FFR (34 pacientes), ICP foi realizada quando FFR $< 0,75$. No grupo 2- angiografia (ANGIO - 35 pacientes), os pacientes foram submetidos à ICP com implante de *stents* em todas as lesões significativas. Houve perda seguimento de um paciente, totalizando 69 pacientes. A dupla antiagregação plaquetária (DAP) foi usada por pelo menos seis meses. O seguimento foi feito aos 30 dias, seis meses e um ano (Tabela 2). No sexto mês foram realizados TNI e coronariografia em sintomáticos ou isquêmicos. No primeiro grupo, realizou-se reavaliação da FFR. As reestenoses foram tratadas conforme apresentação da doença.

Custo-efetividade

O modelo foi extraído do estudo brasileiro de Polanczyk et al.,¹⁰ O desfecho de CE considerado na avaliação foi a “sobrevida livre de reestenose em um ano”.

Análise da efetividade

As estimativas foram obtidas da literatura,¹⁰ e o custo do procedimento-índice calculado na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Foram obtidos custos médios para as intervenções, considerando o reembolso para os hospitais do SUS. Para cada estratégia foram calculados o custo esperado e os desfechos clínicos descritos

Análise estatística

Realizada pelo registro das frequências, das médias e seus respectivos desvios-padrão, da mediana e dos quartiles. Para comparar os grupos de desfecho foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. Nas variáveis dicotômicas, o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Para estudar a associação entre as variáveis independentes e os desfechos foi utilizada a regressão logística. Curvas de sobrevivida foram de Kaplan-Meier foram construídas e comparadas pelo *log-rank*. A sobrevivida foi estudada pela análise bivariada e multivariada de Cox. Foi utilizado o programa STATA 14 da STATA Inc. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5% ($p = 0,05$). Todos os testes foram bicaudais.

Tabela 1 – Características da população amostral e por grupos estudados

	População amostral n (%)	FFR n (%)	ANGIO n (%)	p
Nº de pacientes	69 (100,0)	34 (49,3)	35 (50,7)	–
Sexo masculino	47 (68,1)	25 (53,2)	22 (46,8)	0,342 [†]
Sexo feminino	22 (31,9)	9 (40,9)	13 (59,1)	0,342 [†]
Diabetes	24 (35,8)	12 (50,0)	12 (50,0)	0,930 [†]
Hipertensão	51 (73,9)	25 (49,0)	26 (50,9)	0,943 [†]
Dislipidemia	50 (72,5)	24 (42,0)	26 (52,0)	0,731 [†]
História familiar	40 (57,9)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,529 [†]
Tabagismo atual	19 (27,5)	10 (52,6)	9 (47,4)	0,731 [†]
IAM prévio	15 (21,7)	8 (53,3)	7 (46,7)	0,722 [†]
Angina estável	42 (60,8)	20 (47,6)	22 (52,3)	0,930 [‡]
Síndrome coronariana aguda	27 (39,1)	14 (57,1)	13 (42,8)	0,930 [‡]
Idade (em anos) média ± DP	62,0 ± 9,0	62,7 ± 8,4	59,5 ± 9,4	0,117 [†]
Fração de ejeção do VE (%) (média ± DP)	67,0 ± 13,3	70,0 ± 14,0	64,0 ± 12,0	0,110 [†]

IAM: infarto agudo do miocárdio; FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”; DP: desvio-padrão; VE: ventrículo esquerdo.

* teste qui-quadrado de Pearson; †: teste de Kruskal-Wallis; ‡: teste exato de Fisher.

Tabela 2 – Ocorrência de eventos cardíacos maiores na população amostral e por grupos estudados

	População amostral (%)	FFR n (%)	ANGIO n (%)
ECAM	12 (17,3)	6 (17,6)	6 (17,1)
Óbito total	3 (4,3)	2 (5,8)	1 (2,8)
Óbito de causas cardiovasculares	2 (2,8)	1 (2,9)	1 (2,8)
Óbito de causas não cardiovasculares	1 (1,4)	1 (2,9)	0 (0,0)
Angina	9 (13,0)	4 (11,7)	5 (14,2)
Revascularização da lesão-alvo	6 (8,6)	2 (5,8)	4 (11,4)*

FFR: grupo “reserva de fluxo fracionado”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”; ECAM: eventos cardíacos maiores. * 1 paciente não se apresentou para nova coronariografia com perda de seguimento.

Resultados

As características da população estão representadas na Tabela 1. A maioria apresentava quadro estável, ou SCA sem sintomas há sete dias. Na evolução clínica, em relação aos ECAM (Tabela 2), foram observados 12 (17,3%) relatos, 6 (17,6%) no grupo FFR e 6 (17,1%) no grupo ANGIO. Houve 3 (4,3%) óbitos, 2 (2,8%) no grupo FFR (pancreatite e edema pulmonar) e 1 (1,4%) no grupo ANGIO (IAM, sem interrupção da DAP). Nove (13,0%) pacientes apresentaram angina, sendo 4 (5,7%) no grupo FFR e 5 (7,2%) no grupo ANGIO (Figura 1). Dos quatro pacientes do grupo 1, em 2 (2,8%) foi descartada nova ICP por reavaliação negativa com FFR, permanecendo em tratamento clínico. Nos outros 2 (2,8%) foi confirmada a presença de reestenose intra-stent, tratados com stents farmacológicos (SF) e evoluindo satisfatoriamente.

No grupo 2, um paciente assintomático com pequena isquemia apical (pela cintilografia) foi mantido em tratamento clínico mesmo com reestenose em ramo marginal mas sem reestenose da coronária direita (Tabela 3). A curva de

sobrevida livre de eventos na população estudada e por grupos em 18 meses (Kaplan-Meier) pode ser observada na Figura 2.

Resultados angiográficos

Na análise por grupo, não houve diferença na quantidade de lesões avaliadas (vasos a tratar) entre os grupos. A distribuição entre as artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita foi equilibrada.

Resumo das lesões por grupos estudados

Houve diferença significativa na quantidade de stents por paciente, com média de $1,0 \pm 0,2$ stents por lesão no grupo ANGIO, e média de $0,4 \pm 0,5$ no grupo FFR, com $p = 0,0001$ (teste de Kruskal-Wallis), com redução de 50%. O número de lesões tratadas no grupo ANGIO foi 65% maior. Por outro lado, apenas 45% das lesões avaliadas no grupo FFR foram tratadas. A utilização de stents por paciente foi mais que o dobro (51,4%) no grupo ANGIO (1,1 vs. 2,2 stents/paciente). As características das lesões,

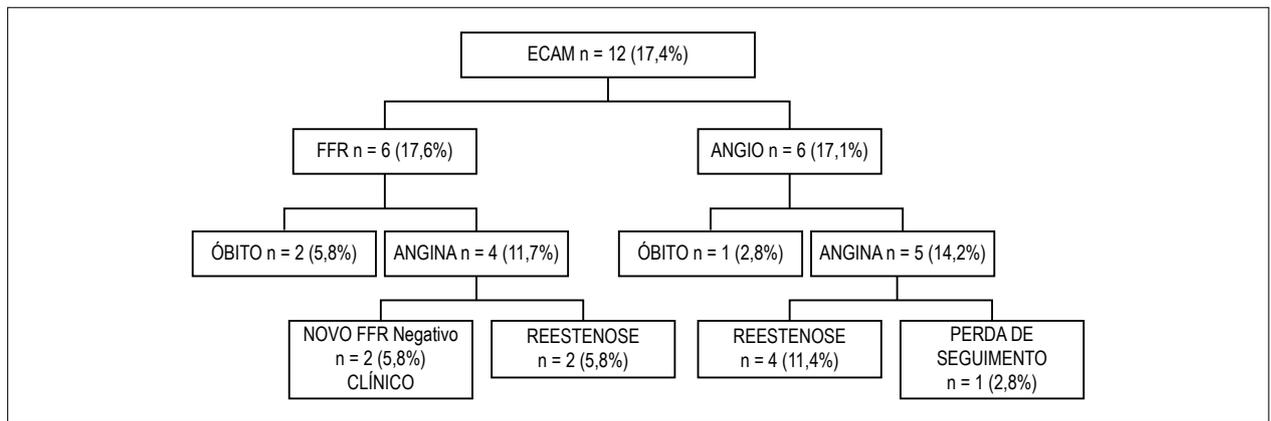


Figura 1 – Fluxograma dos eventos cardíacos maiores (ECAM) por grupos estudados. FFR: grupo “reserva de fluxo fracionado”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”.

Tabela 3 – Características dos pacientes com eventos combinados (Angina/Reestenose)

	FFR				Total	ANGIO					Total
	1	2	3	4		1	2	3	4	5	
Nº de pacientes											
Angina								Não			
Assintomático / (+) isquemia	Não	Não	Não	Não		Não	Não		Não	Não	
Vasos a tratar	2	2	2	2	8	3	2	3	2	2	12
Vasos tratados	1	0	1	0	2	3	2	3	2	2	12
Cateterismo controle									Não		
Vasos com reestenose	1	0	1	0	2	2	3	1	(?)	1	7
Revascularização da lesão-alvo	1	0	1	0	2	2	1	Não	Não	1	4

FFR: grupo “fluxo fracionado de reserva”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”.

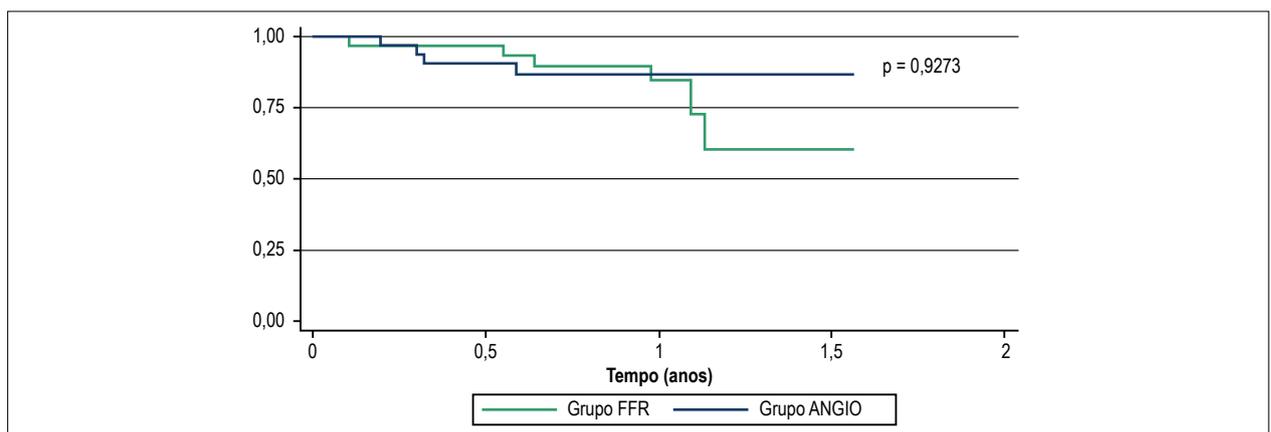


Figura 2 – Curva de sobrevida livre de eventos por grupos em 18 meses (Kaplan-Meier). FFR: grupo “reserva de fluxo fracionado”; ANGIO: grupo “angiografia coronariana”.

por grupo, foram analisadas pela quantificação coronariana angiográfica. No grupo 1, os FFR foram medidos e avaliados antes e depois do procedimento (Tabela 4).

Custo-efetividade

Estimativas das principais medidas de desfechos clínicos e probabilidades necessárias para inclusão no modelo analítico

de decisão foram obtidas da literatura, por meio de revisão de ensaios randomizados envolvendo *stents* não farmacológicos (SNFs) e registros de ICP. O custo do procedimento-índice, o custo da fase estável pós-ICP e demais custos foram expressos em Reais (R\$) (Tabela 5).¹⁰ A diferença entre os grupos de efetividade foi 1,8%, a diferença de custo R\$ 384,62, e a razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi R\$ 21.156,55. Tabela 6.

Tabela 4 – Valores médios dos FFR antes e após a ICP

	n	FFR média ± DP	p
Pré-procedimento	87	0,74 ± 0,15	0,290*
Pós-procedimento	39	0,90 ± 0,06	0,290*

FFR: grupo "fluxo fracionado de reserva"; ANGIO: grupo "angiografia coronariana"; ICP: intervenção coronariana percutânea; DP: desvio-padrão *teste de Pearson, teste do qui-quadrado.

Tabela 5 – Estimativas para o modelo: custos dos procedimentos e ambulatoriais

Procedimentos	Custos (R\$)	
	ANGIO	FFR
Procedimento-índice	1503,00	1503,00 ¹⁰
(Stent e FFR - custo médio)	2034,50	2517,25
Manejo da reestenose (ICP + c/ SF*)	7904,01 ²³	
Cirurgia de revascularização - Eletiva	7620,60 ²³	
- Emergência	8950,50 ¹⁰	
IAM-índice	2716,95 ²³	
Anual pós-ICP ou CRM estável, sem eventos	1383,00 ¹⁰	
Cateterismo cardíaco	539,00 ¹⁰	
ICP médio	5386,76 ²³	
ICP por balão	1599,02 ²³	
Morte por DAC	2577,00 ¹⁰	

ICP: intervenção coronariana percutânea; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; FFR: grupo "fluxo fracionado de reserva"; ANGIO: grupo "angiografia coronariana". * Manejo da reestenose com intervenção coronariana percutânea + stent recoberto.

Tabela 6 – Resultados da análise de custo-efetividade: grupo "angiografia coronariana" versus grupo "fluxo fracionado de reserva"

Estratégia	Efetividade em 1 ano	Diferença efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI
ANGIO	78,52%	–	5.045,97	–	–
FFR	80,34%	1,82%	5.430,60	384,62	21 156,55

RCEI: razão custo-efetividade incremental; ANGIO: grupo "angiografia coronariana"; FFR: grupo "fluxo fracionado de reserva".

Discussão

Este estudo mostra que a ICP com FFR é custo-efetiva comparada a critérios angiográficos em pacientes multiarteriais, diminuindo o número de lesões abordadas, *stents* e a necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA).

Pacientes assintomáticos, com carga isquêmica $\geq 10\%$, se beneficiam da RM, mesmo aqueles mais idosos (> 75 anos).¹¹ No braço nuclear do COURAGE,¹² os revascularizados que conseguiram reduzir a carga isquêmica de $\geq 10\%$, para $< 5\%$, apresentaram melhores resultados. No que tange ao tratamento clínico, reduzir os fatores de risco é fundamental. A busca por redução da carga isquêmica pela revascularização pode contribuir na melhora da qualidade de vida, principalmente nos casos cujo manejo clínico mostra-se insatisfatório. A correlação da anatomia coronariana com os dados de isquemia pode indicar de forma racional e segura uma revascularização. O estudo ISCHEMIA,¹³ ainda em desenvolvimento, foi desenhado para contemplar limitações que persistem até o momento. Nesse estudo, existe a proposta

de demonstrar redução de ECAM na estratégia invasiva guiada pelo FFR, quando comparada ao tratamento clínico otimizado e somente para os pacientes que não responderam ao tratamento clínico.

O fator crucial para indicar a RM é a capacidade de quantificar a isquemia por segmento na presença de múltiplas lesões, principalmente quando relacionadas a lesões moderadas que é, na prática, a grande maioria dos casos. Neste cenário, o único método capaz de mostrar essa relação é o FFR, entretanto, além de invasivo, envolve aumento de custos. No Brasil, vive-se uma realidade própria no que se refere à ICP. O SUS, apesar de ter incorporado os SF em agosto de 2014, na prática, devido aos custos, ainda elevados, não o disponibiliza de forma ampla. Seu uso está limitado em diabéticos, com vasos apresentando diâmetro $< 2,5$ mm e extensão > 18 mm.¹⁴

O embasamento para tratamento de pacientes multiarteriais por revascularização percutânea foi feito em estudos utilizando SF: SYNTAX,¹³ FAME¹⁵ e o FAME-2.⁴

São escassos os dados de revascularização com SNF e a utilização de FFR. Por outro lado, o uso em multiarteriais com SF já foi avaliado, não havendo diferenças na mortalidade e infarto não fatal, embora com diferença na RLA.¹⁶

O nosso estudo randomizado e prospectivo, em paciente com doenças multiarteriais com indicação de ICP guiada por FFR ou por angiografia, foi baseado no FAME,¹⁵ porém com a utilização de SNF. As lesões cuja avaliação funcional por FFR foi $>0,75$ não foram tratadas, diferente do estudo FAME que utilizou o valor de 0,80. A opção pelo valor de corte mais baixo se deve ao valor preditivo positivo de 100%¹⁶ para o valor de 0,75. Nesse caso, esse corte de 0,75 representaria uma menor chance de reestenose, já que seria esperada uma maior incidência de reestenoses com o uso de SNF.

Li et al.,¹⁷ analisaram mais de 7.300 pacientes, sendo 1.090 submetidos à ICP guiada pelo FFR, dentre eles, 30% utilizando SNF. Nesse estudo, depois de excluídos os pacientes com FFR entre $>0,75$ e $<0,80$, houve redução na taxa de IAM e do composto de IAM/morte em pacientes submetidos à ICP, com valores $<0,75$. Nos pacientes com resultado $>0,80$ foi adotada conduta conservadora.

Dados clínicos

A diferença de 1,45% a mais na mortalidade do grupo FFR não foi significativa, porém contrastam com a literatura, embora nossa interpretação seja devido ao reduzido número de pacientes randomizados.¹⁷⁻¹⁹ Zhang et al.,²⁰ demonstrou em uma meta-análise de quase 50.000 pacientes que o FFR reduziu risco absoluto (7,7%) de morte tardia.²⁰

Os ECAM em nossa casuística, foi 17,39%, com distribuição semelhante entre os grupos, e está de acordo com o estudo FAME.¹⁵ Observou-se incidência idêntica de angina, para ambos os grupos.

Neste ensaio, 9 (13,0%) pacientes apresentaram angina e/ou isquemia pelo teste ergométrico, 4 (44,4%) no grupo FFR e 5 (55,6%) no grupo ANGIO. No grupo ANGIO, 1 paciente perdeu seguimento clínico antes de ser reestudado. Dos 4 pacientes reestudados, todos foram tratados por reestenose intra-stent pelo critério angiográfico e no grupo FFR, a avaliação funcional indicou tratamento em somente 2 dos 4 pacientes. Quando avaliamos a necessidade de nova revascularização, considerando a presença de reestenose clínica (angina/isquemia) e a reavaliação funcional, somente a metade dos casos no grupo FFR foi submetida a nova ICP, por reestenose intra-stent. No grupo ANGIO, do ponto de vista angiográfico, foram registrados 12 vasos com reestenose e posteriormente tratados, enquanto no grupo FFR, 8 vasos foram re-avaliados, e em somente 2 houve necessidade de tratamento. Desta forma, contabilizou-se seis vezes mais vasos tratados e com duas vezes mais necessidade de RLA no grupo ANGIO.

Estes resultados divergem dos evidenciados no FAME,¹⁵ provavelmente pela utilização exclusiva de SF nesse estudo.

Podemos ainda extrapolar que, para o uso de SNF em pacientes multiarteriais, a utilização do FFR deve trazer benefício adicional, pois sendo a incidência de reestenose maior nesse grupo, a redução em números absolutos (quantidade total de lesões) vai ser maior apesar da relação percentual ser a mesma quando compararmos com o uso de SF.

Observe:

Para SNF:

Condição 1: considerando uma taxa de reestenose hipotética de 20%, para cada 100 lesões avaliadas como significativas pelo critério angiográfico, teremos 20 reestenoses.

Condição 2: para cada 100 lesões avaliadas funcionalmente, trataremos 50 lesões indicadas para tratamento; considerando a mesma taxa de reestenose hipotética de 20%, teremos 10 reestenoses.

Para SF:

Condição 1: considerando uma taxa de reestenose hipotética de 5%, para cada 100 lesões avaliadas como significativas pelo critério angiográfico - teremos 5 reestenoses.

Condição 2: Para cada 100 lesões avaliadas funcionalmente, trataremos 50 lesões indicadas para tratamento; considerando a mesma taxa de reestenose hipotética de 5%, teremos 2,5 reestenoses.

Portanto o número absoluto de reestenoses que seriam evitadas utilizando a técnica de avaliação funcional para indicar a revascularização, é maior quando se utiliza SNF.

Avaliando-se RLA, somente a metade dos casos no grupo FFR foi submetida à nova ICP. No grupo ANGIO, com angina, foram registrados seis vezes mais vasos tratados e evolução com duas vezes mais necessidade de RLA. Esses resultados são divergentes aos evidenciados no FAME,¹⁵ provavelmente pela utilização exclusiva de SF neste estudo.

A regressão logística de fatores demográficos, clínicos e angiográficos não demonstrou aumento da chance de ECAM, igualmente demonstrado no estudo FAME.¹⁵

Dados angiográficos

No grupo FFR foram tratadas 45% das lesões avaliadas e implantados uma média de 1,14 *stent* por paciente; no grupo ANGIO, todas as lesões foram tratadas, com média de implante de 2,2 *stents*. O número de *stents* foi 50% superior no grupo ANGIO, enquanto o FAME¹⁵ tratou somente 30% com 2,7 *stents* por paciente no grupo ANGIO e 1,9 no grupo FFR. A extensão de segmento recoberto por *stents* foi em média de $51,4 \pm 2,0$ mm e $37,9 \pm 27,0$ mm, respectivamente, enquanto no presente estudo a média de extensão das lesões foi $14,65 \pm 6,91$ mm. A medida do FFR média encontrada foi $0,74 \pm 0,15$ mm, praticamente a mesma encontrada no estudo FAME¹⁵ ($0,71 \pm 0,18$ mm). Deixaram de ser tratadas pela avaliação funcional 55% das lesões avaliadas, enquanto no estudo FAME¹⁵ foram 37%, por terem sido incluídas lesões complexas, contempladas pelo uso de SF. O percentual médio de 60% encontrado nas lesões dos pacientes do presente estudo foi exatamente o mesmo encontrado no estudo FAME,¹⁵ em ambos os grupos. Entretanto, o diâmetro médio do vaso alvo foi maior, neste estudo de $2,9 \pm 0,4$ mm no grupo FFR e $2,8 \pm 0,5$ mm no grupo ANGIO, comparado à média de 2,5 mm em ambos os grupos do estudo FAME.¹⁵

Custo-Efetividade

O CE compara custos e efeitos de diferentes tecnologias sobre a saúde, para informar qual das opções representa maior

benefício e a que custo incremental (CI). Nessa avaliação econômica, os custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas ou unidades naturais (casos evitados, sobrevida, cura, etc.). O objetivo da análise de CE é maximizar resultados em saúde, diante dos recursos financeiros disponíveis. A medida de resultado mais comum para a análise de CE é a RCEI representando a razão entre os custos das tecnologias em análise (Custo de A – Custo de B) e suas efetividades (Efetividade de A – Efetividade de B). Essa razão é utilizada para definir qual das alternativas resulta no máximo de efetividade para um dado custo. Ou ainda, quanto mais é necessário investir em uma nova tecnologia para que obter um benefício em saúde adicional.

O critério de CE é apenas um de muitos critérios que devem ser aplicados para determinar se as intervenções devem estar disponíveis. Questões como equidade, necessidades e prioridades, por exemplo, também devem fazer parte do processo de tomada de decisão. O CE relaciona custos com os desfechos clínicos e compara o valor relativo entre as intervenções. Traduz a diferença de custos entre duas formas de tratamento. O valor monetário é dividido pela diferença entre as suas efetividades, expressa em anos de vida ganhos (expectativa de vida) ou outros eventos prevenidos ou evitados.²¹

O QALY (*quality-adjusted life year*) (ano de vida ajustados para qualidade de vida) é uma medida do potencial da doença, incluindo tanto a qualidade como a quantidade de vida. É utilizada como um meio de avaliar a relação custo-benefício de uma intervenção terapêutica.²¹ Em valores monetários, as terapias com custos abaixo de USD20.000/QALY são favoráveis; entre USD20.000 e USD40.000/QALY consistentes com as intervenções habituais e, acima de USD40.000/QALY pouco favoráveis.

O CE de uma intervenção varia com o risco global individual ou populacional,²¹ apesar de no Brasil não estarem oficialmente estabelecidos os custos adicionais que são considerados aceitáveis para benefício clínico de uma intervenção. Os sistemas de saúde americano e canadense usam o referencial de USD50.000,00 por QALY e, mais recentemente, de USD10.000,00 por evento maior evitado como um emprego razoável dos recursos em saúde.

Neste estudo, observou-se que, em um ano, a diferença de efetividade foi 1,82%, entretanto a RCEI, estabelecida como a divisão da diferença de custos entre a ICP do grupo ANGIO versus ICP do grupo FFR, pela diferença de efetividade (sobrevida livre de reestenose coronariana em um ano) foi R\$21.156,55. Essa cifra está apropriada aos valores de terapias consideradas muito favoráveis e consistentes com o risco global individual ou populacional, portanto custo-efetivo.

Não encontramos dados na literatura de CE para ICP guiada por FFR e uso SNF em estudo com pacientes multarteriais, sendo esse, portanto, um dos destaques do nosso estudo. Esses resultados demonstraram benefícios clínicos de CE, com um ano de acompanhamento, o que não é usual em novas estratégias de tratamento, conforme demonstrado por Fearon et al.²² Os dados sugerem que possa haver impacto econômico ou social. A utilização do FFR para guiar ICP em multarteriais é mais

custo-efetivo do que tratar todas as lesões angiograficamente significativas, o que pode ajudar a mudar o paradigma e ao mesmo tempo reduzir custos.²³ Pode-se assim, consolidar a prática de uma medicina muito mais embasada em dados fisiológicos, o que sem dúvida melhora a qualidade de assistência médica.

Limitações do estudo

A amostra do estudo foi pequena, restrita pelo orçamento limitado, levando à impossibilidade de se obter dados clínicos mais consistentes, porém permitiu constatar diferenças de CE e da redução da RLA.

Foi utilizado um longo tempo de recrutamento, e nem todos os pacientes multarteriais tratados por angioplastia durante o estudo puderam ser recrutados, por questões logísticas e financeiras.

Conclusões

A ICP guiada por FFR comparada a critérios angiográficos, além de custo-efetiva, diminuiu o número de lesões abordadas, *stents*, e a necessidade de RLA em pacientes multarteriais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Quintella EFQ, Ferreira E, Sant`Anna FM, Albuquerque DC; obtenção de dados: Quintella EFQ, Ferreira E, Sant`Anna FM, Amorim B; análise e interpretação dos dados: Quintella EFQ, Ferreira E, Azevedo VMP, Araujo DV, Sant`Anna FM, Albuquerque DC; análise estatística: Quintella EFQ, Azevedo VMP, Araujo DV; redação do manuscrito: Quintella EFQ, Ferreira E, Albuquerque DC; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Quintella EFQ, Ferreira E, Azevedo VMP, Araujo DV, Albuquerque DC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Edgard Freitas Quintella pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ sob o número de protocolo 146.445. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Hachamovitch R, Rozanski A, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32(8):1012-24.
- Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003;5(2):67-71.
- Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Gimble LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):210-5.
- De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;371(15):1465.
- Sant'Anna FM, Silva ER, Batista LA, Brito MB et al. Qual o erro da angiografia na definição de isquemia miocárdica durante intervenções coronarianas percutâneas? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):179-84.
- Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1085-93.
- Sant'Anna FM, Silva EE, Batista LA, Ventura FM, Barrozo CA, Pijls NH. Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):504-8.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
- Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PC, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J*. 2003;145(5):882-7.
- Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):464-74.
- Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009;120(22):2197-206.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
- International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches. Executive summary of the ISCHEMIA trial 2013. [on-line]. [cited 2016 Jun 14]. Available from: <<http://www.docsrush.net/2451891/executive-summary-of-the-ischemia-trial-february-2013.html>>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 111. *Stent farmacológico para o tratamento da DAC*. [on-line]. 2014. [acesso em 2016 jul. 25]. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/17/StentFarmacologicoCP-111.pdf>>
- Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-21
- Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*. 2007;147:703-16.
- Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, Lennon RJ, Bell MR, Holmes DR, et al. Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1375-83.
- De Backer O, Biasco L, Lønborg J, Pedersen F, Holmvang L, Kelbaek H, et al. Long-term outcome of FFR-guided PCI for stable coronary artery disease in daily clinical practice: a propensity score-matched landmark analysis *EuroIntervention*. 2016;11(11):e1257-66.
- Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al; Investigators of the Registre Français de la FFR–R3F. 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(2):173-85.
- Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a metaanalysis. *Heart*. 2015;101(6):455-62.
- Moreira PBB. Custo-efetividade de programas de reabilitação cardiovascular. *Jornal do Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardíaca*. 2004;27:14-6.
- Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al; Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-50.
- Teich V, Araújo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94.

