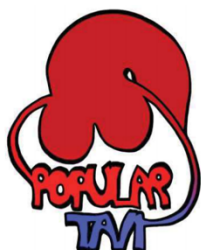


COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation

J. Brouwer, V.J. Nijenhuis, R. Delewi, R.S. Hermanides, W. Holvoet, C.L.F. Dubois, P. Frambach, B. De Bruyne, G.K. van Houwelingen, J.A.S. Van Der Heyden, P. Toušek, F. van der Kley, I. Buyschaert, C.E. Schotborgh, B. Ferdinande, P. van der Harst, J. Roosen, J. Peper, F.W.F. Thielen, L. Veenstra, D.R.P.P. Chan Pin Yin, M.J. Swaans, B.J.W.M. Rensing, A.W.J. van 't Hof, L. Timmers, J.C. Kelder, P.R. Stella, J. Baan, and J.M. ten Berg

N Engl J Med 2020; 383:1447-1457

DOI: 10.1056/NEJMoa2017815

PONTOS-CHAVE

1. Os doentes com indicação para implantação de VAP apresentam elevado risco hemorrágico e isquémico.
2. A antiagregação simples, em doentes sem indicação para anticoagulação oral, permite uma redução significativa dos eventos hemorrágicos, nomeadamente da hemorragia major, em comparação com DAAP, durante o primeiro ano após implantação de VAP.
3. No primeiro ano após implantação de VAP, uma estratégia de antiagregação simples com aspirina, mostrou ser não inferior à estratégia de DAAP, em relação aos eventos isquémicos.
4. Este ensaio vem questionar a prática comum suportada pelas *guidelines* de DAAP durante 3 meses após a implantação de TAVI.

Luís Almeida Morais

Cardiologista do Hospital de Santa Marta,
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

1. INTRODUÇÃO

A implantação de válvulas aórticas percutâneas (VAP) é o tratamento de primeira linha para um grande número de doentes com Estenose Aórtica (EA) grave sintomática.

Tradicionalmente, o grupo de doentes tratados com VAP são doentes com idade avançada e múltiplas comorbilidades o que lhes confere elevado risco hemorrágico e isquémico, durante e após o procedimento.

A estratégia antitrombótica após implantação de VAP, em doentes sem indicação para anticoagulação oral, não segue uma recomendação uníssona baseada em evidência científica robusta. As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia publicadas em 2017¹ recomendam dupla antiagregação plaquetária (DAAP) durante 3 a 6 meses após implantação de VAP (*classe de recomendação IIa, nível de evidência C*) ou antiagregação plaquetária simples nos casos de doentes com muito elevado risco hemorrágico (*classe de recomendação IIb, nível de evidência C*).

O presente artigo compara a incidência de eventos hemorrágicos e isquémicos, após implantação de VAP, em doentes tratados com aspirina ou aspirina e clopidogrel durante 3 meses.

2. MÉTODOS

2.1 Promotor e Supervisão

POPular TAVI tratou-se um ensaio de iniciativa de dois autores, randomizado, *open-label*, realizado em 17 países Europeus. O ensaio foi promovido pela *Netherlands Organization for Health Research and Development* e não teve apoio financeiro da indústria farmacêutica. A monitorização do estudo foi realizada por uma entidade externa e independente.

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

2.2.1. Inclusão:

Todos os doentes com indicação para implantação de VAP

2.2.2. Exclusão:

- Indicação para anticoagulação oral a longo prazo
- Implantação de stent revestido com fármaco nos 3 meses precedentes à implantação de VAP
- Implantação de stent metálico 1 mês antes da implantação de VAP
- Alergia, intolerância ou contra-indicação à aspirina ou clopidogrel

2.3 Randomização e desenho do estudo

A randomização foi realizada 1 dia a 90 dias antes do procedimento numa razão 1:1 entre aspirina 80 a 100 mg por dia e aspirina 80 a 100 mg por dia com clopidogrel 75 mg por dia concomitante durante 3 meses. Foi sugerido aos participantes do estudo a manutenção da aspirina indefinidamente.

Aos doentes randomizados para antiagregação simples com aspirina que, por razões médicas, estivessem sob clopidogrel, foi sugerido fazer *switch* para aspirina. Caso não fosse possível podiam manter (apenas) clopidogrel.

Os doentes que sofressem um Acidente Vascular Cerebral (AVC) durante o ensaio e tivessem indicação médica para *switch* para clopidogrel podiam fazê-lo (mantendo antiagregação simples).

Os doentes que desenvolvessem Fibrilhação Auricular durante o ensaio eram tratados com anticoagulação oral de acordo com as recomendações locais.

2.4 Endpoints

2.4.1. Endpoint Primário (segurança)

- A. Hemorragia por todas as causas (*minor*, major, e fatal ou incapacitante)
- B. Hemorragia não relacionada com o procedimento

2.4.2. Endpoint Secundário

- A. Composto de morte cardiovascular, AVC, enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou hemorragia não relacionada com procedimento (composto de segurança e eficácia)
- B. Composto de morte cardiovascular, AVC isquémico ou EAM (composto de eficácia)

Os *endpoints* foram definidos com base nas definições do *Valve Academic Research Consortium* (VARC). No entanto, as definições do VARC não distinguem entre hemorragia relacionada com procedimento e hemorragia não relacionada com o procedimento. Por isso, foi definido pelos autores que as hemorragias relacionadas com o procedimento seriam definidas segundo o tipo 4 de hemorragia grave do *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC). Esta definição consiste em eventos hemorrágicos graves relacionados com a cirurgia cardíaca de revascularização (CABG), como hemorragia intracraniana até 48 horas após procedimento, re-esternotomia após encerramento do esterno, drenagem torácica de mais de 2 litros em 24 horas, e transfusão de mais de 5 unidades de concentrado eritrocitário.

Assim, na definição de hemorragia não relacionada com o procedimento não está incluído o tipo 4 da classificação BARC.

As hemorragias relacionadas com o local de punção não estão incluídas no tipo 4 da classificação BARC (hemorragias graves) e estão incluídas no segundo elemento do *endpoint* primário: hemorragia não relacionada com o procedimento.

2.5 Análise estatística

A hipótese estudada neste ensaio foi que a antiagregação simples com aspirina seria superior à DAAP com aspirina e clopidogrel durante 3 meses na redução dos eventos hemorrágicos. O ensaio foi desenhado para ter poder de discriminação estatístico para testar os elementos A e B do *endpoint* primário e o elemento A do *endpoint* secundário. Para os elementos do *endpoint* primário foi definido um poder estatístico de 80% para testar superioridade. Para o *endpoint* secundário A foi definido um poder estatístico de 80% para testar não inferioridade, com uma margem absoluta de 7.5% de diferença entre os grupos.

3. RESULTADOS

3.1 Desenho do estudo

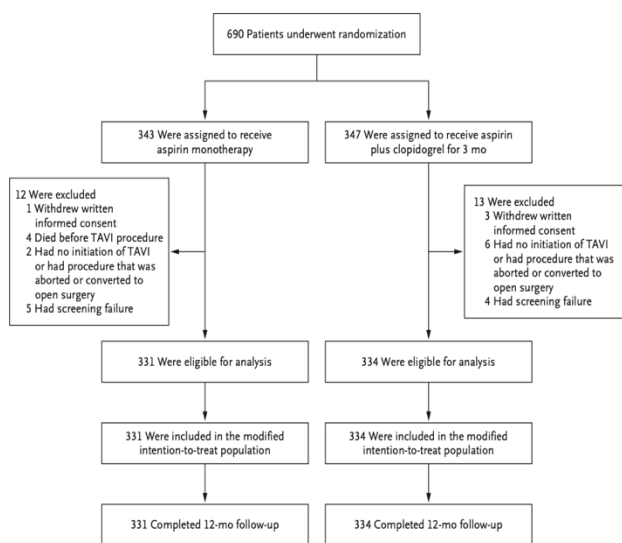


Figura 1. Desenho do estudo POPular TAVI

O ensaio clínico decorreu de Dezembro 2013 a Março de 2019.

A média de idades foi cerca de 80 anos e o score de risco da *Society of Thoracic Surgeons (STS)* de 2.5.

A adesão à terapêutica farmacológica nos doentes randomizados para clopidogrel foi de 89.2%.

4.8% dos doentes no grupo de antiagregação simples receberam, por indicação médica, clopidogrel em vez de aspirina.

Ao longo do ensaio foi iniciada anticoagulação oral em 13.3% dos doentes no grupo de antiagregação simples e 9.6% no grupo de DAAP.

3.2 Endpoint Primário

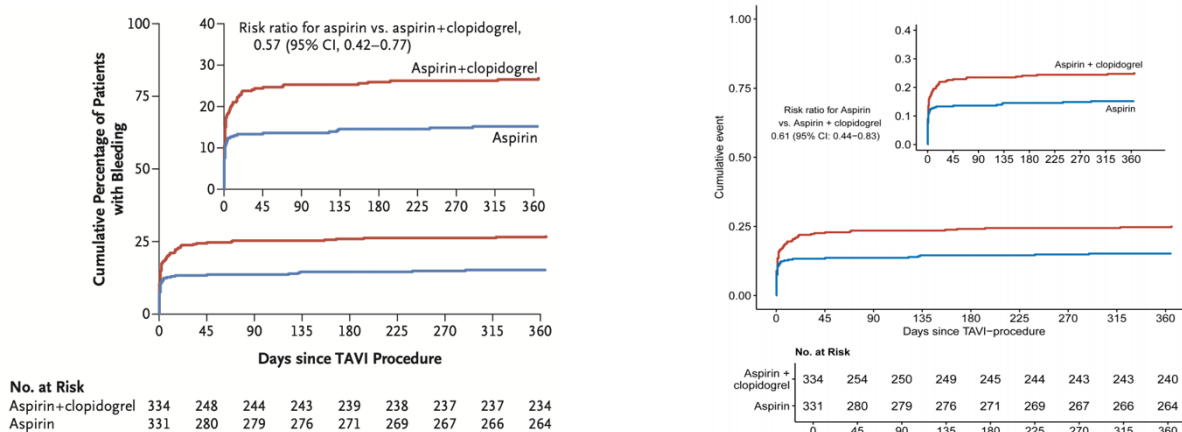


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier referentes aos endpoints primários.

Esquerda: Hemorragia por todas as causas. Direita: Hemorragia não relacionado com o procedimento.

Verificaram-se 50 (15.1%) vs. 89 (26.6%) hemorragias por todas as causas nos doentes sob antiagregação simples vs. DAAP. Esta redução é devida aos eventos hemorrágicos *minor* e *major*.

Verificaram-se 50 (15.1%) vs. 83 (24.9%) hemorragias não relacionadas com o procedimento nos doentes sob antiagregação simples vs. DAAP. Os 6 eventos hemorrágicos, classificados como hemorragia grave do tipo 4 do BARC ocorreram todos no grupo de doentes sob DAAP.

Dos eventos hemorrágicos não relacionados com o procedimento, 29 (58%) vs. 48 (53.9%), foram eventos hemorrágicos relacionados com a punção do acesso arterial, no grupo sob aspirina vs. o grupo sob DAAP, respectivamente.

3.3 *Endpoint* Secundário

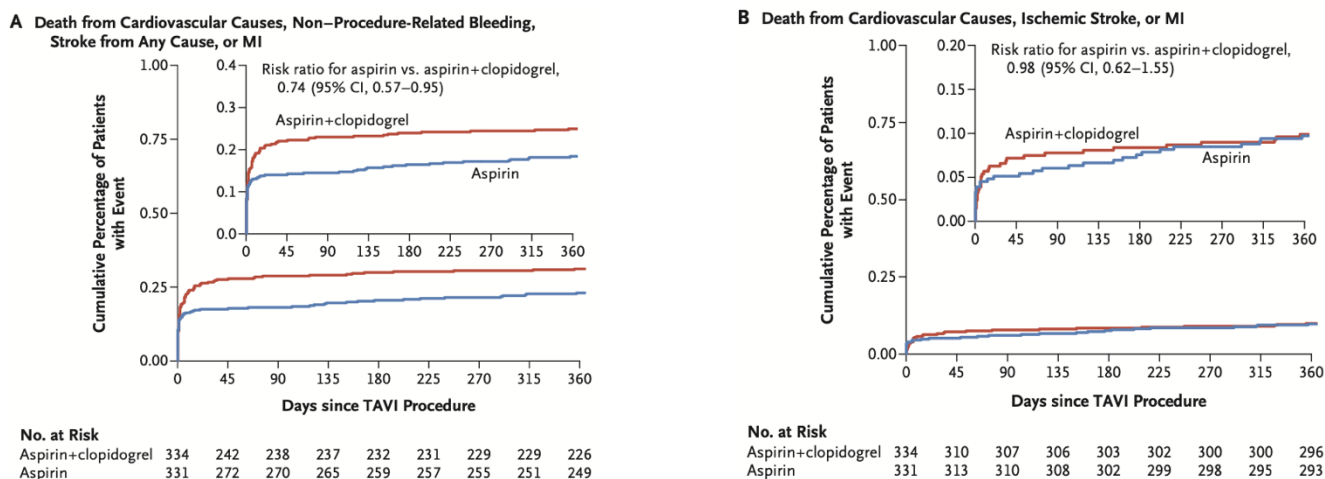


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier referentes aos *endpoints* secundários.

Esquerda: composto de morte cardiovascular, AVC, EAM ou hemorragia não relacionada com procedimento. Direita: composto de morte cardiovascular, AVC isquêmico ou EAM

O *endpoint* secundário A (composto de eventos hemorrágicos e isquêmicos) atingiu significância estatística para não-inferioridade (diferença absoluta de 8.2%), e superioridade com uma redução do risco relativo de 26% ($p=0.04$). Esta diferença é conseguida pela redução dos eventos hemorrágicos não relacionados com o procedimento.

Em relação ao *endpoint* secundário B (composto de eventos isquêmicos) verificou-se a não inferioridade da estratégia de antiagregação simples em relação à DAAP.

Verificou-se ainda que a incidência de AVC não foi diferente entre os dois grupos (5.1% vs. 5.7%).

Foi definido ainda um *endpoint* exploratório de trombose sintomática da prótese aórtica que ocorreu em 3 doentes (0.9%) no grupo da aspirina e em 1 doente (0.3%) no grupo de DAAP.

No controlo ecocardiográfico feito a 6 meses verificou-se um aumento do gradiente médio transprotésico superior a 10 mmHg em 10 doentes (3.0%) no grupo da aspirina e em 11 doentes (3.3%) no grupo de DAAP.

4. DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS

Numa população submetida a implantação de VAP, sem indicação para anticoagulação oral, verificou-se uma redução estatisticamente significativa da incidência dos eventos hemorrágicos por todas as causas e hemorragias não relacionadas com o procedimento, no grupo de doentes tratados apenas com aspirina em comparação com o grupo de doentes tratados com aspirina e clopidogrel durante 3 meses.

A estratégia de antiagregação simples demonstrou ainda superioridade no *endpoint* secundário definido pelo composto de morte cardiovascular, AVC, EAM ou hemorragia não relacionada com o procedimento, e não inferioridade no composto de morte cardiovascular, AVC isquêmico ou EAM.

A redução dos eventos hemorrágicos no grupo de doentes sob antiagregação simples foi conseguida pela redução da taxa de hemorragias *minor* e *major*, definidas de acordo com o VARC. No entanto, é a redução do risco relativo de eventos hemorrágicos *major* de 68% (de 7.5% para 2.7%) nos doentes apenas sob aspirina, que tornam este resultado especialmente relevante.

As diferentes definições de eventos hemorrágicos nos ensaios clínicos nem sempre permitem a correcta comparação das taxas de eventos entre eles. Este artigo utilizou para a definição de *endpoint* primário de segurança, a classificação do VARC. O primeiro elemento do *endpoint* primário foi definido como hemorragia por todas as causas. O segundo elemento deste *endpoint* foi denominado hemorragia não relacionada com o procedimento, que corresponde, a todos os eventos hemorrágicos, excepto os eventos definidos como hemorragia do tipo 4 do BARC.

Assim, a diferença entre os dois elementos do *endpoint* primário deveu-se a eventos hemorrágicos muito graves, que apesar da reduzida incidência, ocorreram na totalidade no grupo de doentes sob DAAP.

A melhor estratégia antitrombótica após implantação de VAP é um assunto de debate desde os primeiros ensaios clínicos.

O estudo PARTNER², definiu uma estratégia de intensificação antiplaquetária inicial com dupla antiagregação durante 6 meses, nos doentes sem indicação para anticoagulação oral, por forma a impedir a formação de trombos nas estruturas protésicas até à endotelização das mesmas. A DAAP durante 6 meses é a estratégia recomendada pela Associação Americana de Cardiologia (IIb, C)³. A Sociedade Europeia de Cardiologia¹ sugere um intervalo de DAAP entre 3 a 6 meses (IIa, C).

No entanto, outras estratégias têm recentemente sido estudadas. No ensaio clínico GALILEO⁴, doentes sem indicação para terapêutica anticoagulante oral, foram randomizados em dois grupos. Um grupo medicado com rivaroxabano 10 mg por dia, e aspirina durante 3 meses; e outro medicado com DAAP (aspirina indefinidamente e clopidogrel durante 3 meses). O ensaio clínico foi interrompido prematuramente, por questões de segurança, pelo elevado risco de eventos hemorrágicos no grupo de doentes sob rivaroxabano.

O elevado risco hemorrágico da população habitualmente tratada com VAP motivou a investigação de estratégias que reduzam a duração da DAAP nesta população.

O estudo ARTE⁵ foi o primeiro ensaio randomizado a testar a hipótese de antiagregação simples nesta população e, apesar do reduzido poder estatístico, demonstrou resultados semelhantes ao presente estudo numa amostra populacional reduzida.

Uma limitação importante dos estudos que comparam a taxa de eventos hemorrágicos e isquémicos entre diferentes estratégias antitrombóticas é o fraco poder estatístico para inferir superioridade destas estratégias sobre os eventos isquémicos, em parte devida à sua menor taxa de incidência. Nesta medida, também o presente estudo tem esta limitação. Apesar de provada a não inferioridade do composto de eventos isquémicos no segundo elemento do *endpoint* secundário, o estudo não foi potenciado para avaliar superioridade da estratégia de antiagregação simples neste *endpoint*.

Os eventos isquémicos após a implantação de VAP, nomeadamente o AVC, são muito temidos e podem ser fatais ou incapacitantes. Estudos demonstraram que a taxa de incidência de AVC é superior nos primeiros 90 dias após a implantação de VAP⁶. Este conceito levou à recomendação de DAAP pelo menos durante este período. No presente ensaio clínico, a taxa de eventos isquémicos (incluindo AVC) no grupo sob antiagregação simples foi não inferior à do grupo tratado com DAAP. A análise das curvas de Kaplan-Meire de AVC por todas as causas não corroboram uma maior taxa de AVC nos primeiros meses após implantação da VAP nesta população.

Outra preocupação frequente na redução da terapêutica antitrombótica é a ocorrência precoce de disfunção protésica por trombose dos folhetos da prótese. Um subestudo do ensaio GALILEO demonstrou

que no grupo medicado com rivaroxabano se verificou uma menor perda da mobilidade dos folhetos da prótese valvular, avaliada por TAC⁷. No presente ensaio, a disfunção protésica foi definida como *endpoint* exploratório e avaliada clinicamente, pela presença de disfunção sintomática, e ecocardiograficamente a 6 meses, pela presença de um aumento de mais de 10 mmHg no gradiente médio transprotésico. A incidência destes *endpoints* foi reduzida e não se verificaram diferenças entre os dois grupos estudados. No entanto, uma avaliação mais detalhada com recurso a TAC permitiria estudar melhor o efeito da antiagregação na trombose protésica subclínica.

Em suma, este artigo vem providenciar evidência científica necessária quanto ao perfil de segurança das estratégias de antiagregação plaquetária a adoptar em doentes submetidos a implantação de VAP. A estratégia de antiagregação simples com um único antiagregante provou uma redução significativa das hemorragias por todas as causas, com uma redução muito relevante da hemorragia major. A estratégia de antiagregação simples provou ser não inferior à DAAP, mas não superior, em relação aos eventos isquémicos, o que limita as inferências clínicas a retirar deste ensaio.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, 2739–2791

² Martin B. Leon, M.D., Craig R. Smith, M.D., Michael Mack, M.D., Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery, *New England Journal Medicine* 2010; 363:1597-1607

³Rick A. Nishimura, Catherine M. Otto, 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, *Journal Of The American College Of Cardiology*, 70, 2017:252 – 8 9.

⁴George D. Dangas, M.D., Ph.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Jochen Wöhrle, A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement, *New England Journal Medicine*, 2020; 382:120-129

⁵Rodés-Cabau J, Masson J-B, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10: 1357-1365

⁶De Backer, O., Butt, J.H., Wong, Y., Early and late risk of ischemic stroke after TAVR as compared to a nationwide background population. *Clin Res Cardiol* 2020, 109, 791–801

⁷Ole De Backer, M.D., Ph.D., George D. Dangas, M.D., Hasan Jilaihawi, Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement, *New England Journal Medicine*, 2020; 382:130-139