



ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic Valve implantation): A Randomized Clinical Trial



Autor do Comentário ao Artigo Científico: Diogo Brás

Assistente Hospitalar de Cardiologia, Hospital Espírito Santo, Évora

Fellow de Cardiologia de Intervenção no Centro de Responsabilidade Integrada

Cérebro-Cardiovascular do Alentejo (CRIA)

Autores do Artigo Original: Patterson T, Clayton T, Dodd M, et al; on behalf of ACTIVATION Trial Investigators

Localização do artigo (DOI): 10.1016/j.jcin.2021.06.041

Racional e objetivos:

- A implantação transcater de válvula aórtica (TAVI) é pelo menos equivalente (se não mesmo superior) à substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR) em todos os grupos de risco
- A doença coronária (CAD) é comum nos doentes com estenose aórtica (EA) e associa-se a pior outcomes após SAVR e TAVI
- A angioplastia (PCI) é realizada adhoc antes da TAVI em doentes com estenose aórtica e CAD – sem dados clínicos de ensaios randomizados que suportem ou rejeitem esta estratégia
- O objectivo principal deste estudo foi comparar PCI pré-procedimento vs. não-PCI em doentes que aguardam TAVI, com CAD significativa e sem angor

Mensagens-chave do artigo:

1. A principal mensagem a reter deste ensaio é que se a queixa principal do doente não for angor, deveremos concentrar os nossos esforços em tratar primeiro a patologia valvular aórtica, deixando eventuais angioplastias para segundo tempo conforme evolução clínica. Existirão excepções à regra, como provavelmente os doentes com disfunção grave do VE, em que a limitação funcional poderá estar mais relacionada com a DAC e não com a patologia valvular aórtica.



2. Este ensaio realça ainda que a estratégia de realizar PCI pré-TAVI não é isenta de riscos nesta população de doentes, sobretudo à custa de eventos hemorrágicos nos primeiros 30 dias pós-TAVI, em provável relação com a dupla terapêutica antiagregante empregue pós-PCI.

Estudo:

- Este ensaio clínico randomizado (RCT) prospectivo e multicêntrico, de não-inferioridade, visou comparar PCI pré-procedimento vs. não-PCI em doentes que aguardam TAVI e com CAD significativa e sem angor.
- Outcome primário:
 - Comparação de mortalidade por todas as causas ou re-hospitalização a 12 meses após TAVI.
- Outcomes secundários:
 - A 30 dias e 12 meses: mortalidade, eventos MACCE (mortalidade, EAM, AVC), LRA, hospitalizações por IC.
 - Revascularização repetida, sucesso/complicações do procedimento, hemorragia minor/major, complicações do acesso arterial, angor.

População:

O cálculo amostral foi de 310 doentes. Por dificuldades na inclusão de doentes relacionado com facto de ter havido mudança na pratica clínica habitual – vários doentes deixaram de fazer PCI pré-TAVI – o número de doentes incluídos foi inferior ao previsto. Foram incluídos 235 doentes de 17 centros no Reino Unido, França e Alemanha

- Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos, EA grave sintomática (gradiente pico >40 mmHg e AVA ≤ 1 cm²), decisão do Heart Team em implantar TAVI, ≥ 1 estenose proximal de $\geq 70\%$ em vaso epicárdico viável para PCI.
- Os critérios de exclusão foram: EAM nos 30 dias após randomização, angor CCS III-IV, doença significativa do tronco comum, gravidez, hemorragia activa, trombocitopenia, alergia à heparina/inibidores GP IIb/IIIa.

Mais de metade dos doentes incluídos são do sexo masculino (61%), a maioria dos doentes estava em classe NYHA III/IV (58%) e praticamente todos os doentes tinham angor CCS 0, I ou II (98%). Cerca de 11% dos doentes relatava síncope. Relativamente ao risco cirúrgico, a média de Euroscore I foi de 15.1 e a de STS de 6.8.

	PCI	No PCI	Total
Number of patients	119	116	235
Age (years)	83.6 \pm 5.0	84.3 \pm 5.0	83.9 \pm 5.0
Male sex	58%	65%	61%
NYHA III/IV	71 (61%)	65 (56%)	136 (58%)
CCS 0-II	118 (99%)	113 (97%)	231 (98%)
Syncope	14 (12%)	13 (11%)	27 (11%)
Log Euroscore I	13.8 \pm 9.9	16.2 \pm 12.5	15.1 \pm 11.4
STS	6.7 \pm 6.0	6.8 \pm 6.0	6.8 \pm 7.7
Previous PCI/CABG	36 (30%)	35 (30%)	71 (30%)

Tabela 1: Resumo das características basais da população



Relativamente à terapêutica médica basal, salienta-se que o grupo submetido a PCI pré-TAVI tinha mais proporção de varfarina.

Quanto aos dados angiográficos, a maioria dos doentes tinha apenas 1 vaso candidato a angioplastia (71.4%). A maioria das angioplastias foram em circulação nativa (78.2%).

	PCI	No PCI	Total
Number of patients	119	116	235
LAD >70%	73 (61.3%)	69 (60.5%)	142 (60.4%)
LCx >70%	42 (35.3%)	38 (33.3%)	80 (34.0%)
RCA >70%	47 (39.5%)	59 (51.8%)	106 (45.1%)
Number of Vein Grafts >70%			
1	17 (14.3%)	14 (12.1%)	31 (13.2%)
2	8 (6.7%)	6 (5.2%)	14 (6.0%)
3	3 (2.5%)	3 (2.6%)	6 (2.6%)
Number of Vessels for PCI			
1	85 (71.4%)		
2	29 (24.4%)		
3	2 (1.7%)		
4	1 (0.8%)		

Tabela 2: Dados angiográficos

TABLE 2 Angiographic and Procedural Characteristics		
	PCI (n = 119)	No PCI (n = 116)
TAVR undertaken	110 (92.4)	107 (92.2)
Transfemoral TAVR access site	98 (89.0)	86 (80.4)
Valve size, mm	26 (23-29)	26 (20-29)
Valve type		
Edwards SAPIEN	103 (93.6)	95 (88.8)
Other ^a	6 (5.5)	11 (10.3)
No valve deployed	1 (0.9)	1 (0.9)
TAVR procedural complication ^b	17 (14.3)	11 (9.5)
Prosthetic valve gradient, mm Hg	11.1 ± 4.6	12.5 ± 6.7
Moderate or greater paravalvular leak	4 (3.4)	1 (0.9)

Tabela 3: Dados relativos à implantação da válvula aórtica percutânea. Adaptado da tabela 2 do artigo original.

O procedimento de colocação de TAVI foi efectuado em 92.4% dos doentes do grupo PCI pré-TAVI vs. 92.2% no grupo não-PCI (vide tabela 3).

Não são fornecidos pelo artigo dados de inferência estatística de características basais entre os dois grupos.

Resultados:

Quanto ao outcome primário (morte/re-hospitalização a 1 ano pós TAVI), este foi praticamente semelhante (41.5 vs. 44%) nos dois grupos (PCI pré-TAVI vs. não-PCI). A diferença de risco foi de -2.5% com um limite superior de intervalo de confiança de (+)8.5%, com valor p=0.067 (sendo que a margem pré-especificada era de 7.5%). Deste modo, não foi possível atingir o limiar de não-inferioridade.

A mortalidade no grupo PCI foi de 13.4% vs. 12.1% no grupo não-PCI.

Death/ Re-hospitalisation to 1-Year Post TAVI

	PCI	No PCI	Total
Number of patients	119	116	235
Death/re-hospitalisation*	48 (41.5%)	47 (44.0%)	
Risk difference	-2.5% (- to 8.5%)		
P value	0.067		
Death	16	14	
Re-hospitalisation	41	39	

Tabela 4: Análise do outcome primário

Como se pode observar no gráfico 1 - A (abaixo), utilizando o método de Kaplan-Meier para morte/re-hospitalização a 1 ano, as curvas dos dois grupos estão praticamente sobrepostas.

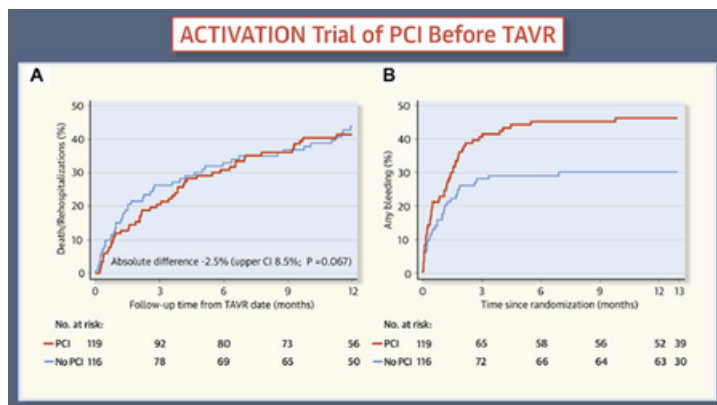


Gráfico 1: Ilustração central do artigo (curvas tempo-evento de Kaplan-Meier)
A: Risco de morte/re-hospitalização a 1 ano (desde a TAVI)
B: Risco de qualquer evento hemorrágico a 1 ano (desde a randomização)

Relativamente aos outcomes secundários, a 1 ano, não houve diferenças nas proporções de AVC, EAM e LRA entre os dois grupos.

Quanto aos eventos hemorrágicos (vide gráfico 1 – B e tabela 5), os dados mostram maior proporção de hemorragia no grupo que realizou PCI pré-TAVI – 44.5 vs. 28.4%, $p=0.021$ – e com hazard ratio de 1.66. Para esta diferença contribuíram em maior número as hemorragias não-major (BARC 0-2), não havendo diferença estatisticamente significativa nas hemorragias major (26.1 vs. 18.1%, $p=0.19$).

	PCI	No PCI	Total
Number of patients	119	116	235
Any Bleed	53 (44.5%)	33 (28.4%)	
Hazard Ratio	1.66 (1.07-2.56)		
P value	0.021		
Major Bleed	31 (26.1%)	21 (18.1%)	
Hazard ratio	1.44 (0.83-2.51)		
P value	0.19		
No Bleed	66 (55.5%)	83 (71.6%)	

Tabela 5: Análise dos eventos hemorrágicos

Discussão:

Os resultados deste ensaio eram muito aguardados pela falta de evidência científica na tomada de decisão do timing da realização de angioplastia peri-TAVI. Existe uma grande dispersão de estratégias, muitos operadores realizam angioplastia em todas as lesões significativas previamente à TAVI e outros provavelmente nem realizam coronariografia.



Os principais achados deste artigo foram:

- A ausência de diferença no endpoint primário de mortalidade/re-hospitalização a 1 ano entre os grupos PCI pré-TAVI vs. não-PCI (sem atingir patamar de não-inferioridade)
- Ausência de diferença em eventos MACCE a 30 dias e 1 ano.
- Maior proporção de hemorragias não-major no grupo PCI pré-TAVI, nos 30 dias após TAVI, relacionado com maior utilização de DAPT.

O ensaio terminou precocemente devido a redução no recrutamento, relacionado com a evolução constante do procedimento e sua preparação – muitos centros deixaram de realizar angiografia e decidiram implantar TAVI directamente; bem como muitos doentes preferiram redução de admissões hospitalares relacionadas com estes procedimentos electivos.

Devido à fisiopatologia partilhada da estenose aórtica e CAD na população idosa, a doença coronária é muitas vezes complexa, gravemente calcificada e pode requerer estratégias de debulking, que aportam risco de instabilidade hemodinâmica durante o procedimento.

Nesta população de doentes, o número médio de vasos com lesões coronárias candidatas a angioplastia era de 1, com menos de 2/3 das lesões afectando a descendente anterior. Existe risco teórico de aumento de mortalidade na presença de CAD complexa, e possível benefício de PCI neste grupo pela redução de instabilidade hemodinâmica durante a implantação de TAVI e protecção contra alterações de contractilidade pós-TAVI. Como já abordado, este estudo não mostrou diferenças relativamente a este aspecto. Este facto pode ser parcialmente explicado pelo baixo SYNTAX score médio da população incluída.

Poderão existir problemas técnicos no acesso às coronárias, em contexto pós-TAVI, o que poderá ter implicações na escolha da válvula – acesso mais fácil na Sapien® e Symetis®. O grau de dificuldade dependerá ainda da anatomia do doente (altura das coronárias e do tamanho dos seios de Valsalva) e da experiência do operador.

Este estudo também nos mostra que realizar PCI previamente à TAVI não é uma estratégia isenta de riscos. A estratégia de realizar PCI pré-TAVI neste ensaio levou a maior proporção de hemorragia (menor) nos primeiros 30 dias após TAVI (40% de redução de risco relativo), possivelmente em relação com o facto de os doentes já estarem sob terapêutica anti-agregante dupla (DAPT). Estes dados são de elevada relevância, uma vez que as complicações hemorrágicas conduzem a piores outcomes pós-TAVI.

Este estudo será provavelmente um exemplo de um ensaio negativo que poderá ter impacto positivo na estratégia de tratamento destes doentes.



Limitações:

- A principal limitação deste artigo é o facto de a amostra ser mais reduzida do que inicialmente planeado (235 incluídos de 310 previstos), sendo que é o motivo principal para não se ter atingido o patamar de não-inferioridade.
- A proporção elevada de doentes idosos com >80 anos e risco cirúrgico elevado também é relevante, uma vez que as conclusões podem não ser aplicáveis à população que tratamos actualmente, mais nova e com menos risco. No entanto, ainda não existem dados robustos de TAVI em doentes mais novos.
- O estudo da doença coronária não incluiu avaliação fisiológica, segundo os autores pelas limitações em contexto de EA grave e doença microvascular, que podem levar a dificuldades na interpretação dos resultados de fisiologia.
- Não foram incluídos doentes com doença do tronco comum e angor CCS >2.

Conclusão:

O ensaio ACTIVATION é o primeiro RCT que comparou a estratégia de realizar PCI pré-procedimento vs. não-PCI em doentes com EA grave e CAD candidatos a TAVI.

Não houve diferenças significativas entre o endpoint primário de morte ou re-hospitalização a 1 ano (41.5% no grupo PCI vs. 44% no grupo não-PCI, $p=0.067$), pelo que não se atingiu a não-inferioridade.

Registou-se maior proporção de hemorragia no grupo PCI (44.5% vs. 28.4%, $p=0.02$).

Biografia:

1. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloonexpandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1695–1705.

2. Carroll JD. TAVR prognosis, aging, and the second TAVR tsunami. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68: 1648–1650.

3. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with and without concomitant coronary artery disease: comparison of characteristics and early outcome in the German multicentre TAVI registry. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:973–981.

4. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52: 616–664.

5. Khawaja MZ, Wang D, Pocock S, Redwood SR, Thomas MR. The percutaneous coronary intervention prior to transcatheter aortic valve implantation (ACTIVATION) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:300.