

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



setembro 2024

PCI in Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation The NOTION-3 Trial¹



Autora do Comentário a Artigo Científico:

Ana Rita Pereira

Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta

Autores do Artigo Original:

Jacob Lønborg, Reza Jabbari, Muhammad Sabbah, Karsten T Veien, Matti Niemelä, Phillip Freeman, Rickard Linder, Dan Ioanes, Christian J Terkelsen, Olli A Kajander, Sasha Koul, Mikko Savontaus, Pasi Karjalainen, Andrejs Erglis, Mikko Minkinen, Rikke Sørensen, Hans-Henrik Tilsted, Lene Holmvang, Gintautas Bieliauskas, Julia Ellert, Jarkko Piuholta, Ashkan Eftekhari, Oskar Angerås, Andreas Rück, Evald H Christiansen, Troels Jørgensen, Burcu T Özbek, Charlotte Glinge, Lars Søndergaard, Ole De Backer, Thomas Engstrøm; NOTION-3 Study Group

Localização do artigo (DOI): <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401513>

Data de publicação: 31 de agosto de 2024

Congresso de apresentação: ESC Congress 2024

Objetivo do Estudo

Avaliar se uma estratégia de revascularização percutânea por rotina em adição à implantação transcater de válvula aórtica (TAVI) resulta numa melhoria dos *outcomes* clínicos em comparação com uma estratégia conservadora (TAVI sem revascularização) em doentes com estenose aórtica grave e doença arterial coronária (DAC) significativa.



Mensagens-Chave

- Em doentes com estenose aórtica grave submetidos a TAVI e DAC caracterizada por FFR igual ou inferior a 0,80 ou estenose de pelo menos 90%, a revascularização percutânea foi associada a uma redução do risco de morte por qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou revascularização urgente em comparação com o tratamento conservador;
- A diferença foi principalmente impulsionada pela maior ocorrência de EAM e necessidade de revascularização urgente no grupo de tratamento conservador;
- Maior ocorrência de hemorragia de qualquer tipo foi observada no grupo de intervenção coronária percutânea (ICP).

Contextualização do NOTION-3 Trial

- Aproximadamente 50% dos doentes com estenose aórtica grave submetidos a TAVI apresentam DAC significativa.
- Estudos observacionais mostraram que estes doentes têm um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos após TAVI.
- No entanto, a indicação para revascularização percutânea nestes doentes é baseada em escassa e insuficiente evidência científica apresentando as diretrizes atuais nível de evidência C, o que justifica a realização do presente ensaio clínico:
 1. *Guidelines europeias (2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease)*: Em doentes com indicação para TAVI, deve ser considerada ICP de estenoses coronárias $\geq 70\%$ em segmentos proximais (classe recomendação IIa, nível de evidência C);²
 2. *Guidelines americanas (2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)*: Em doentes com indicação para TAVI e com DAC significativa no tronco comum ou em segmentos proximais, com ou sem angina, a revascularização por ICP antes da TAVI deve ser considerada; Em doentes com DAC significativa consistindo em bifurcação de tronco comum ou doença multivaso com SYNTAX score > 33 , CABG + SAVR deve ser considerada preferida em relação a PCI + TAVI (classe recomendação IIa, nível de evidência C);³
 3. Documento consenso (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery*): A ICP antes da TAVI deve ser realizada em doentes com DAC grave (ou seja, estenose coronária $> 70\%$, $> 50\%$ no tronco comum) apenas em segmentos proximais, especialmente se apresentarem síndrome coronária aguda, angina ou lesões suboclusivas (estenose 90-99%).⁴

Desenho do Estudo

Ensaio clínico controlado e aleatorizado, *open-label*, multicêntrico e internacional (12 hospitais da região baltoescandinava), iniciado por investigador.



População

Doentes com estenose aórtica grave selecionados para tratamento com TAVI pelo *heart team* local e pelo menos uma estenose coronária significativa.

Amostra

- Amostra: 455 doentes;
- Proporção 1:1 braço intervenção:braço comparação;
- 1.º doente incluído em Setembro de 2017 e o último em Setembro de 2022. 67% dos doentes incluídos após 2020.

Critérios de inclusão

- Estenose aórtica grave selecionada para tratamento com TAVI pelo *heart team* local;
- Doença coronária com ≥ 1 estenose coronária significativa (estenose 50-89% + FFR $\leq 0,80$ OU estenose $\geq 90\%$) num vaso com diâmetro de pelo menos 2,5 mm.

Critérios de exclusão

Principais critérios de exclusão:

- Esperança média de vida inferior a um ano (doença não cardíaca);
- Doença renal grave definida como uma taxa de filtração glomerular inferior a 20 mL/min/1.73 m²;
- Síndrome coronária aguda (SCA) nos 14 dias anteriores à decisão do *heart team*;
- Doença de tronco comum.

Grupo de Intervenção

Revascularização percutânea por rotina (n=227)

- PCI de todas as lesões cumprindo os critérios de inclusão;
- PCI de oclusão total crónica ao critério do médico;
- PCI antes da TAVI (altamente recomendado, mas não obrigatório);
- Terapêutica antitrombótica:
 - Doentes sem indicação para anticoagulação oral: AAS a longo prazo; clopidogrel durante 6 meses após ICP;
 - Doentes com indicação para anticoagulação oral: ACO a longo prazo; clopidogrel durante 6 meses após ICP e AAS durante 1 mês após ICP. Após a publicação do ensaio clínico AUGUSTUS⁵ em 2019, a duração da terapêutica com AAS foi reduzida para 7 dias.



Grupo de comparação

Tratamento conservador (n=228);

- PCI planeada não permitida;
- Terapêutica antitrombótica:
 - Doentes sem indicação para anticoagulação oral: AAS a longo prazo; clopidogrel durante 3 meses após TAVI. Após a publicação do ensaio clínico POPular TAVI (cohort A)⁶ em 2020, AAS a longo prazo em monoterapia;
 - Doentes com indicação para anticoagulação oral: ACO a longo prazo; clopidogrel durante 3 meses após TAVI. Após a publicação do ensaio clínico POPular TAVI (cohort B)⁷ em 2020, ACO a longo prazo em monoterapia.

Endpoints

- **Endpoint primário:** evento cardíaco adverso major (MACE) definido por um composto de morte por todas as causas, EAM e revascularização urgente (qualquer procedimento de revascularização realizado durante internamento hospitalar não programado por SCA - angina instável ou EAM).
- **Endpoints secundários:** 1) componentes individuais do *endpoint* primário; 2) mortalidade por causa cardiovascular; 3) mortalidade por causa cardiovascular, EAM e revascularização urgente; 4) mortalidade por causa cardiovascular e EAM; 5) EAM espontâneo e periprocedimento (PCI ou TAVI); 6) qualquer revascularização; 7) *target vessel revascularization*; 8) *target lesion revascularization*; 11) acidente vascular cerebral (AVC) isquémico ou acidente isquémico transitório; 12) trombose de stent; 13) hemorragia avaliada de acordo com as definições VARC2 (*Valve Academic Research Consortium-2*); 14) lesão renal aguda; 15) gravidade de angina de acordo com a classificação da CCS (*Canadian Cardiovascular Society*); 16) complicações peri-procedimento.

Seguimento

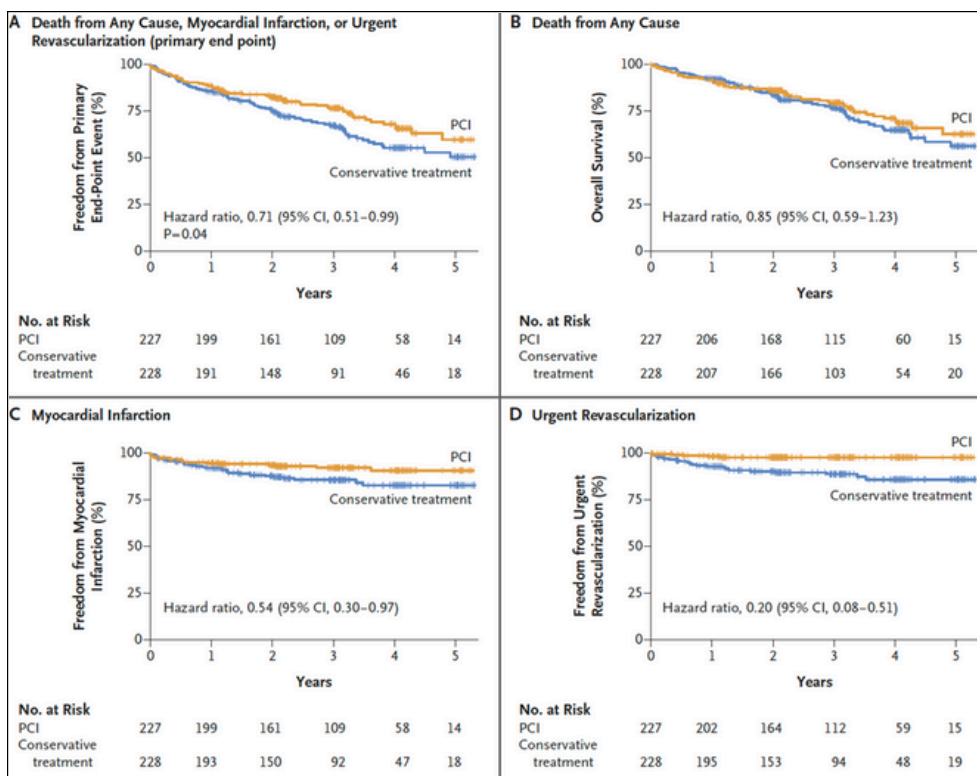
Tempo mínimo de seguimento de pelo menos um ano após a TAVI para o último doente incluído; tempo máximo de seguimento de 5 anos.

Análise estatística

O ensaio clínico foi projetado para um poder estatístico de 80% e um nível alfa de 5% assumindo uma taxa de eventos de 23% no grupo de intervenção e de 35% no grupo comparador. Foi calculada uma amostra total de 452 doentes. Desta forma, o ensaio clínico apresenta poder estatístico adequado para o *endpoint* primário. Os eventos foram adjudicados por um comité independente *blinded* para a intervenção de cada doente. A análise dos *endpoints* foi realizada por intenção de tratar (*intention-to-treat analysis*).

Principais Resultados

- As características basais e angiográficas dos doentes não diferiram entre grupos:
 - Idade mediana 82 anos; 67% sexo masculino; cerca de 60% apresentavam angina;
 - Mediana do score STS-PROM (*Society of Thoracic Surgeons–Procedural Risk of Mortality score*) = 3%;
 - Mediana do score SYNTAX = 9;
 - Número mediano de lesões significativas por doente = 1;
 - Cerca de 20% dos doentes tinham doença multivaso e 60% tinham lesão significativa da descendente anterior.
- A ICP foi realizada antes da TAVI em 74% dos doentes, em 26% durante a TAVI e em 9% após a TAVI;
- A revascularização completa foi alcançada em 89% dos doentes do grupo de ICP;
- O procedimento de TAVI foi semelhante entre os grupos (97% acesso transfemoral; 60% válvula balão-expansível);
- Endpoint primário:** Durante um seguimento mediano de 2 anos, o *endpoint* primário ocorreu em 60 doentes (26%) no grupo de ICP, em comparação com 81 doentes (36%) no grupo de tratamento conservador (HR 0,71; IC 95%, 0,51 a 0,99, p = 0,04). A diferença foi principalmente impulsionada pela maior ocorrência de EAM e necessidade de revascularização de urgência no grupo de tratamento conservador.





- **Endpoint secundário:**

- Maior ocorrência de EAM no grupo de tratamento conservador (7% versus 14%; HR 0,54; IC 95%, 0,30 a 0,97, $p = 0,04$);
- Maior necessidade de revascularização de urgência no grupo de tratamento conservador (2% versus 11%; HR 0,20; IC 95%, 0,08 a 0,51, $p < 0,01$);
- Maior ocorrência de lesão renal aguda no grupo de tratamento conservador (5% versus 11%; HR 0,45; IC 95%, 0,23 a 0,89);
- Maior ocorrência de hemorragia de qualquer tipo no grupo de ICP (28% versus 20%; HR 1,51; IC 95%, 1,03 a 2,22);
- Maior ocorrência de mortalidade por causa cardiovascular, EAM e revascularização urgente no grupo de tratamento conservador (HR 0,52; IC 95%, 0,33 a 0,82)*;
- Maior ocorrência de mortalidade por causa cardiovascular e EAM no grupo de tratamento conservador (HR 0,55; IC 95%, 0,35-0,87)*;
- *Endpoints* de segurança: baixa taxa de eventos peri-PCI e peri-TAVI; necessidade de inotrópicos (11% grupo PCI versus 12% grupo conservador), suporte mecânico (0% grupo PCI versus 0% grupo conservador) e EAM peri-procedimento de TAVI (0% grupo PCI versus 2% grupo conservador) semelhante entre grupos**.

* Resultados presentes no material suplementar ao artigo original (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401513>)

** Resultados presentes na apresentação no ESC Congress 2024 (<https://esc365.escardio.org/presentation/290313?resource=video>)

Comentário aos principais resultados

A conclusão principal deste estudo é que em doentes com estenose aórtica grave candidatos a TAVI e DAC caracterizada por FFR igual ou inferior a 0,80 ou estenose de pelo menos 90%, a revascularização com ICP foi associada a uma redução do risco de morte por qualquer causa, EAM ou revascularização urgente em comparação com o tratamento conservador.

A diferença foi principalmente impulsionada pela maior ocorrência de EAM e necessidade de revascularização de urgência no grupo de tratamento conservador.

O ensaio clínico não avaliou qualquer explicação para estes achados, mas são explicações plausíveis para os mesmos:

1. Aumento da atividade física após TAVI o que pode desmascarar sintomas;
2. Alterações nas tensões de cisalhamento na parede coronária após o procedimento de TAVI que podem tornar as placas ateroscleróticas mais vulneráveis;
3. Eventos devidos à história natural da DAC não tratada.



Previamente à publicação do ensaio clínico NOTION-3, apenas havia sido publicado um ensaio clínico comparando o tratamento percutâneo *versus* tratamento conservador em doentes submetidos a TAVI, o ensaio clínico ACTIVATION.⁸ Tratou-se de um estudo de não inferioridade que randomizou doentes com estenose aórtica grave sintomática e DAC significativa (pelo menos 1 estenose $\geq 70\%$ num vaso epicárdico *major* suscetível a ICP ou $\geq 50\%$ no tronco comum ou bypass venoso) com classe CCS ≤ 2 num ratio 1:1 para tratamento com ICP *versus* não ICP antes da TAVI. O *endpoint* primário foi um composto de mortalidade e rehospitalização por todas as causas a 1 ano, tendo sido similar entre grupos. No entanto, o estudo foi suspenso prematuramente por falta de recrutamento, foi *underpowered* e não atingiu a não inferioridade o que faz com que a publicação do NOTION-3 trial fosse verdadeiramente necessária e um grande avanço na evidência científica nesta área.

Adicionalmente ao *endpoint* primário, há outros pontos neste estudo que merecem destaque:

1. Os doentes incluídos no NOTION-3 trial apresentaram baixo risco avaliado pelo STS score e baixa complexidade anatômica espelhada pelo baixo SYNTAX score, pela mediana de apenas uma lesão significativa por doente e pequena proporção de doentes com doença multivaso;
2. Verificou-se uma baixa taxa de complicações periprocedimento sendo aparentemente seguro realizar ICP em doentes com estenose aórtica grave antes da TAVI, bem como, realizar TAVI em doentes com DAC não revascularizada;
3. A maior ocorrência de hemorragia de qualquer tipo no grupo de ICP ocorreu sobretudo pela maior ocorrência de hemorragia *minor*;
4. Embora estatisticamente não significativa, a mortalidade por causa cardiovascular foi numericamente superior no grupo de tratamento conservador;
5. O FFR foi utilizado para a avaliação funcional das estenoses coronárias intermédias. Neste ponto, vale a pena focar resumidamente alguns aspetos da **fisiologia coronária na estenose aórtica grave**.⁹⁻¹¹

Nestes doentes, os valores de FFR parecem ser numericamente superiores e, por isso, o FFR pode subestimar a importância fisiológica das estenoses coronárias. No entanto, essa subestimação parece ter impacto clínico limitado, já que apenas cerca de 10% dos doentes com DAC não tratada apresentam valores de FFR que cruzam o limite de 0,80 ao comparar as medições pré-TAVI e pós-TAVI. Adicionalmente, o FFR em doentes submetidos a TAVI parece predizer os *outcomes* clínicos. Ainda assim, permanece indefinido se a avaliação da doença coronária em doentes submetidos a TAVI deve basear-se em medidas fisiológicas, como a FFR, ou simplesmente na avaliação angiográfica.



Principais Limitações do Estudo

Apesar da boa qualidade metodológica, o ensaio clínico apresenta algumas limitações destacando-se as seguintes:

1. Tamanho amostral moderado;
2. Desenho *open-label*, embora os autores tenham introduzido medidas para limitar o seu impacto (adjudicação cega de eventos);
3. Doentes com SCA recente e com doença de tronco comum foram excluídos não podendo os achados ser extrapolados para estes doentes;
4. Doentes de baixo risco e baixa complexidade anatómica provavelmente explicada pelo conhecimento da anatomia coronária previamente à inclusão, não podendo os achados ser extrapolados para doentes de alto risco e alta complexidade anatómica;
5. O período de inclusão ocorreu ao longo de 5 anos, durante os quais os aspetos técnicos da TAVI e da ICP, bem como, o tratamento médico e a seleção de doente para a TAVI mudaram. No entanto, aproximadamente dois terços dos doentes foram incluídos entre 2020 e 2022, e os resultados do estudo refletem, em grande parte, a prática clínica atual.

Embora o ensaio clínico NOTION-3 tenha demonstrado benefício da revascularização percutânea, outras questões permanecem por resolver, particularmente, o *timing* ideal para a sua realização (antes, durante ou após o procedimento de TAVI), o tipo de procedimento (guiada por angiografia versus guiada por fisiologia coronária) e a forma de revascularização indicada na presença de anatomia coronária complexa (CABG+SAVR versus PCI+TAVI). Estão em curso vários ensaios clínicos que fornecerão informação e evidência acerca destas questões: TAVI PCI trial (ClinicalTrials.gov: NCT04310046), COMPLETE TAVR trial (ClinicalTrials.gov: NCT04634240), FAITAVI trial (ClinicalTrials.gov: NCT03360591) e TCW trial (ClinicalTrials.gov: NCT03424941).

Conclusões

Os resultados do ensaio clínico NOTION-3 sugerem que a ICP deve ser considerada para lesões coronárias com FFR igual ou inferior a 0,80 ou estenose de pelo menos 90% em doentes com estenose aórtica grave selecionados para TAVI. No entanto, a decisão de realizar revascularização percutânea deve manter-se individualizada, tendo em consideração a idade, comorbidades, esperança de vida, a complexidade e gravidade da anatomia coronária bem como o risco hemorrágico do doente.



Bibliografia

1. Lønborg J, Jabbari R, Sabbah M, et al for the NOTION-3 Study Group. PCI in Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2024.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al for the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al for the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71.
4. Tarantini G, Tang G, Fovino LN, et al. Management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. *EuroIntervention* 2023;19:37-52.
5. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-24.
6. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1447-57.
7. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020; 382: 1696-707.
8. Patterson T, Clayton T, Dood M, et al on behalf of the ACTIVATION Trial Investigators. ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic Valve implantation). *J Am Coll Cardiol Interv* 2021;14:1965–1974.
9. Sabbah M, Joshi FR, Minkinen M, et al. Long-term changes in invasive physiological pressure indices of stenosis severity following transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2022; 15(1): e011331.
10. Scarsini R, Lunardi M, Venturi G, et al. Long-term variations of FFR and iFR after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2020; 317: 37-41.
11. Jo HH, Kang D-Y, Lee JM, et al. Evaluation of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve in severe aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2024; 17(5): e013237.