



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO RAFAEL BATISTA GOUVEIA

TAVI: Relevância clínica ou futilidade terapêutica?

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES
DR. LUÍS MANUEL VILARDOURO PAIVA

Março/2023

TAVI: Futilidade clínica ou relevância terapêutica?

F. Gouveia¹, G. Campos², L. Paiva^{1,2}, L. Gonçalves^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal.

² Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 3000-075 Coimbra, Portugal.

Autor correspondente:

Lino Manuel Martins Gonçalves

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

3000-548 Coimbra, Portugal

E-mail: lgoncal@ci.uc.pt

Índice

Resumo	5
Abstract	6
Lista de acrónimos.....	7
Introdução.....	8
Material e Métodos	9
Desenho de estudo, seleção de doentes e recolha de dados.....	9
Escala de Fragilidade Clínica de Rockwood	10
Desfecho primário e constituição de grupos	10
Análise estatística	10
Resultados.....	11
Ausência de melhoria da classe NYHA e mortalidade a 1 ano	11
Complicações	13
Seguimento clínico, status funcional NYHA e estado de fragilidade	14
Discussão	17
Evolução sintomática da classe NYHA	19
Evolução da fragilidade	20
Perceção pessoal do doente sobre a TAVI.....	21
Futilidade terapêutica.....	21
Limitações do estudo	22
Perspetivas futuras	22
Conclusão.....	22
Agradecimentos.....	23
Referências bibliográficas	24
Anexos	28

Resumo

Introdução: A implantação de válvula aórtica transcater (TAVI) tem emergido como uma opção viável no tratamento de estenose valvular aórtica grave, nos doentes de alto risco, não cirúrgicos. Apesar dos bons resultados da TAVI há complicações associadas ao procedimento e doentes que apresentam alta mortalidade ou não têm benefício sintomático/funcional. Os objetivos deste estudo são: 1) avaliar o impacto da TAVI na classe NYHA e na mortalidade a 1 ano; e 2) avaliar a fragilidade dos doentes antes e após a TAVI e, conseqüentemente, o efeito nas atividades de vida diária e autonomia dos doentes.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, com os doentes submetidos a TAVI, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), de março 2021 a fevereiro 2022. Foram recolhidas características clínicas, comorbidades, dados analíticos, ecográficos e do procedimento, complicações peri-procedimento, tempo de internamento, mortalidade por todas as causas e índices de fragilidade. Utilizou-se a Escala de Fragilidade Clínica (EFC) com 3 subgrupos (ativo, vulnerável e frágil). Após pelo menos 1 ano do procedimento foram contactados telefonicamente todos os doentes, de modo a inquirir sobre classe NYHA e fragilidade. Considerou-se futilidade terapêutica na ausência de melhoria da classe NYHA ou mortalidade a 1 ano pós-TAVI. A comparação inicial dos grupos foi entre doentes com melhoria sintomática NYHA *versus* ausência de melhoria da classe NYHA ou morte a 1 ano. Posteriormente avaliou-se a evolução da classe NYHA, da mortalidade a 1 ano e da fragilidade, de acordo com a avaliação de fragilidade realizada antes da intervenção TAVI.

Resultados: Estudaram-se 113 doentes com sobrevivência global de 93.8%. 64 (56.6%) doentes melhoraram na classe NYHA. Os doentes com melhoria da classe NYHA tinham idades inferiores (80.4 ± 6.1 versus 84.6 ± 5.5 anos, $p < 0.001$). A hipertensão pulmonar (HTP) e a diminuição da albumina, hemoglobina e taxa filtração glomerular (TFG) mostraram diferenças entre os grupos. Houve diferença na classe NYHA e na EFC pré e pós-TAVI ($p < 0.001$ e $p = 0.001$). Calculou-se um *odds ratio* (OR) de 3.5 na associação entre grupo “ativo” e melhoria NYHA (IC 95% 1.1-10.8, $p = 0.025$). 45 (83.3%) dos doentes “ativos” melhoraram/mantiveram o estado de fragilidade pré-TAVI. A proporção de mortes aumentou entre 3.6% nos “ativos”, 4.8% nos “vulneráveis” e 18.7% nos “frágeis”, com um *odds ratio* (OR) de 5.1 para a associação entre “frágil” e mortalidade a 1 ano (IC 95% 1.1 - 26.7, $p = 0.025$).

Conclusão: O aumento da idade, a HTP e a diminuição da albumina, da hemoglobina e da TFG associam-se a ausência de melhoria sintomática NYHA/mortalidade a 1 ano. O estado de fragilidade do doente condiciona a melhoria sintomática NYHA e a mortalidade a 1 ano, sendo que os doentes frágeis têm maior risco de resultados desfavoráveis. A classe NYHA apresenta limitações devendo a fragilidade ser incluída na avaliação do doente.

Palavras chave: estenose aórtica; TAVI; classe NYHA; fragilidade; estado funcional.

Abstract

Introduction: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as a viable option in the treatment of severe aortic valve stenosis in high-risk, non-surgical patients. Despite the good results of TAVI, there are complications related with the procedure and patients who have high mortality or no symptomatic/functional benefit. The goals of this study are: 1) to evaluate the impact of TAVI on NYHA class and 1-year mortality; and 2) assess the frailty of patients before and after TAVI and, consequently, the effect on activities of daily living and autonomy.

Methods: Retrospective observational study, with patients undergoing TAVI, at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), from March 2021 to February 2022. Clinical characteristics, comorbidities, analytical, ultrasound and procedural data, peri-procedural complications, length of stay, all-cause mortality and frailty were collected. The Clinical Frailty Scale (CFS) was used with 3 subgroups (active, vulnerable and frail). At least 1 year after the procedure, all patients were contacted by telephone in order to inquire about NYHA class and frailty. Therapeutic futility was considered in the absence of NYHA class improvement or 1-year post-TAVI mortality. The initial group comparison was between patients with NYHA symptomatic improvement versus no NYHA class improvement or death at 1 year. Subsequently, the evolution of the NYHA class, 1-year mortality and frailty were evaluated, according to the frailty assessment performed before the TAVI intervention.

Results: 113 patients were studied with an overall survival of 93.8%. 64 (56.6%) patients improved in the NYHA class. Patients with NYHA class improvement were younger (80.4 ± 6.1 versus 84.6 ± 5.5 years, $p < 0.001$). Pulmonary hypertension and decrease in albumin, hemoglobin and glomerular filtration rate showed differences between groups. There was difference in NYHA class and EFC before and after TAVI ($p < 0.001$ and $p = 0.001$). An odds ratio (OR) of 3.5 was obtained for the association between the “active” group and NYHA improvement (95% CI 1.1-10.8, $p = 0.025$). 45 (83.3%) of the “active” patients improved/maintained their pre-TAVI state of frailty. The proportion of deaths increased by 3.6% in the “active”, 4.8% in the “vulnerable” and 18.7% in the “frail”, with an odds ratio (OR) of 5.1 for the association between “frail” and 1-year mortality (CI 95% 1.1 - 26.7, $p = 0.025$).

Conclusion: Increasing age, pulmonary hypertension, and decrease in albumin, hemoglobin, and glomerular filtration rate are associated with no symptomatic NYHA improvement/1-year mortality. The frail condition of the patient limits NYHA symptomatic improvement and 1-year mortality, with frail patients having a higher risk of unfavorable outcomes. The NYHA class has limitations and frailty must be included in the patient's assessment.

Keywords: aortic stenosis; TAVI; NYHA class; frailty; functional status.

Lista de acrónimos

AVC – Acidente vascular cerebral

AVD – Atividades de vida diária

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

DRC – Doença renal crónica

EAO - Estenose aórtica

EFC – Escala de Fragilidade Clínica

EuroScore - *Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II*

FA – Fibrilhação auricular

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HTA – Hipertensão arterial

HTP – Hipertensão pulmonar

IMC – Índice de massa corporal

NYHA – *New York Heart Association*

NNT – Número necessário tratar

OR – *Odds ratio*

PSAP – Pressão sistólica na artéria pulmonar

PVC – Pressão venosa central

TAVI – Implantação de válvula aórtica transcater (do inglês "*Transcatheter aortic valve implantation*")

TFG – Taxa de filtração glomerular

VARC-2: *Valve Academic Research Consortium-2*

Introdução

A estenose aórtica (EAo) degenerativa é a causa mais comum de doença cardíaca valvular adquirida nos países desenvolvidos.¹ A sua prevalência é maior em idosos e, com o envelhecimento da população, o número de doentes com EAo grave está a aumentar.^{1,2} Em doentes graves e sintomáticos, a taxa de mortalidade pode ultrapassar os 50% aos 2 anos. A alteração do curso natural da doença leva a que seja necessário intervir, por via cirúrgica ou percutânea.¹⁻³ A implantação de válvula aórtica transcaterter (TAVI) tem emergido como uma opção viável, sobretudo para doentes de elevado risco cirúrgico ou não candidatos a cirurgia cardíaca.³⁻⁸

Segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, a intervenção não é recomendada em doentes com comorbilidades graves quando é improvável que a intervenção melhore a qualidade de vida ou prolongue a sobrevida >1 ano.⁹ Apesar do importante valor terapêutico da TAVI, dados dos estudos *CoreValve*⁴ e *PARTNER-1*¹⁰, sugerem futilidade terapêutica – definida como morte a 1 ano ou ausência de melhoria da classe NYHA - em 50.8% e 40.0%, respetivamente.^{4,5,10}

Os aspetos clínicos, os recursos/custos elevados e o acesso a cuidados tão diferenciados, obrigam a uma ponderação na seleção dos doentes candidatos a este procedimento.^{2,9,11,12} A seleção do modo de intervenção destes doentes é, habitualmente, feita por uma equipa multidisciplinar (*Heart Team*) e são considerados fatores clínicos, anatómicos e técnicos do procedimento.^{9,13,14-16}

A investigação sobre TAVI tem-se focado principalmente na identificação de preditores de mortalidade e eventos cardiovasculares major. No entanto, é fundamental valorizar outros desfechos clínicos, como a qualidade de vida e a independência do doente antes e após a intervenção percutânea.^{11,14-17} O estudo *FRAILTY-AVR*¹⁴ avaliou o efeito da TAVI na fragilidade, utilizando a Escala de Fragilidade Clínica de Rockwood (EFC),^{18,19} para avaliar o impacto na qualidade de vida e autonomia dos doentes submetidos a TAVI.

Com o nosso estudo pretendeu-se 1) avaliar o impacto da TAVI na classe funcional NYHA e na mortalidade a 1 ano; e 2) avaliar a fragilidade dos doentes antes e após a TAVI, avaliando o efeito nas atividades de vida diária e autonomia dos doentes.

Material e Métodos

Desenho de estudo, seleção de doentes e recolha de dados

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. A população em estudo compreende os doentes submetidos a TAVI, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), que tinham realizado uma avaliação da capacidade funcional (NYHA) e da fragilidade pré-TAVI, entre março de 2021 e fevereiro de 2022. De um total de 139 doentes submetidos a TAVI foram selecionados 113 doentes, após exclusão de 19 doentes por não terem dados do estado funcional pré-TAVI e 7 doentes por insucesso no seguimento clínico.

Os doentes foram selecionados para TAVI quando considerados inaptos ou de alto risco para substituição cirúrgica da válvula aórtica, em reunião de discussão multidisciplinar (*Heart Team*). O risco cirúrgico foi calculado usando o *Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroScore II), sendo considerado alto risco cirúrgico quando >8%.²⁰

Os processos clínicos dos doentes foram revistos, após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do CHUC (OBS.SF.173-2022). Foram recolhidas características clínicas do doente, comorbilidades, dados analíticos, ecográficos e do procedimento, complicações peri-procedimento, tempo de internamento, mortalidade por todas as causas e índices de fragilidade (Escala de Fragilidade Clínica^{18,19}). As complicações do procedimento e a função da prótese valvular, após implantação, foram avaliadas de acordo com os critérios do consórcio “*Valve Academic Research Consortium-2*” (VARC-2).²⁶

Entre janeiro e fevereiro de 2023 foram contactados todos os doentes vivos à data do seguimento e inquiridos sobre a classe NYHA, Escala de Fragilidade Clínica e se voltariam a realizar o procedimento com base na sua experiência (**anexo I e II**). Foram realizadas até 5 tentativas para contactar telefonicamente os doentes, em dias alternados, tendo sido excluídos os doentes que não foram possíveis contactar. Na impossibilidade de o doente responder às questões foi utilizado um contacto, de um familiar direto, como alternativa.

Considerou-se futilidade terapêutica na ausência de melhoria sintomática na classe NYHA e/ou mortalidade a 1 ano após TAVI.¹³ Considerou-se presença de hipertensão pulmonar (HTP), se pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) + pressão venosa central (PVC) >40mmHg, estimada por ecocardiografia transtorácica.²² A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada com recurso à fórmula MDRD.²³ O tipo de válvula TAVI utilizada foi categorizada em 2 grupos: auto-expansível (*EvolutPro*, *EvolutR*, *Portico*, *AccurateNeo*, *Navitor*) e expansível por balão (*Sapiens*).

Escala de Fragilidade Clínica de Rockwood^{18,19}

A EFC, (**anexo I**) resultante do Estudo Canadano de Saúde e Envelhecimento, é uma ferramenta semi-quantitativa que fornece uma definição clínica de fragilidade.^{18,24} A EFC varia entre 1 (muito apto) a 9 (doente terminal). Os doentes foram categorizados em 3 grupos: ativo (EFC ≤ 3), vulnerável (EFC 4-5) e frágil (EFC ≥ 6).²⁴ Na avaliação da evolução da fragilidade foram considerados os 9 níveis desta escala.

Desfecho primário e constituição de grupos

O desfecho primário deste estudo foi a avaliação da classe funcional da NYHA e da mortalidade a 1 ano após a intervenção TAVI. Definiu-se futilidade terapêutica quando os doentes registaram agravamento da capacidade funcional da NYHA ou morte no primeiro ano após TAVI. Foram constituídos dois grupos de estudo: doentes que melhoraram pelo menos uma categoria da classe funcional da NYHA *versus* doentes em que ocorreu futilidade terapêutica.

Posteriormente avaliou-se a evolução da classe funcional da NYHA (melhora, mantém ou piora estado funcional), da fragilidade (melhora, mantém ou piora o estado de fragilidade) e a mortalidade a 1 ano, de acordo com a avaliação de fragilidade realizada antes da intervenção TAVI.

Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com recurso ao software *IBM SPSS Statistics (IBM's Statistical Package for Social Sciences)*, versão 27.

As variáveis quantitativas são apresentadas através da média \pm desvio padrão (DP) ou da mediana [mínimo-máximo], sendo que as diferenças entre grupos foram comparadas com recurso ao teste *T-Student* ou *U de Mann-Whitney*. O teste *Wilcoxon* foi usado para testar a diferença pré e pós-procedimento, tendo em conta o mesmo grupo em estudo. A normalidade foi avaliada com recurso aos testes de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*.

As variáveis nominais estão expressas sobre a forma de frequência (percentagem), sendo as nominais estudadas com o teste χ^2 ou com o teste exato de *Fisher* e as ordinais com o teste *Kruskal-Wallis*.

Todos os testes foram considerados estatisticamente significativos para um valor de $p < 0,05$.

Resultados

A população em estudo consistiu em 113 doentes. A média de idades foi de 81.5 ± 5.9 anos, sendo 55 (48.7%) doentes do sexo masculino. Em relação ao ritmo cardíaco, 38 (33.6%) doentes encontravam-se em fibrilhação auricular e 8 (7.1%) com *pacemaker* definitivo (PMD).

Das comorbilidades pré-existentes dos doentes submetidos a TAVI, 38 (33.6%) doentes tinham HTP, 13 (11.4%) antecedentes de enfarte agudo do miocárdio e 50 (44.2%) de doença coronária obstrutiva. Destes, 6 (5.3%) tinham sido submetidos a cirurgia de revascularização coronária e 36 (31.9%) submetidos a intervenção coronária percutânea.

Dos dados de ecocardiografia transtorácica salienta-se a área aórtica mediana de $0.70 [0.3-1.0]$ cm², o gradiente valvular aórtico médio de $44 [16-89]$ mmHg e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo mediana de $58 [23-76]$ %.

Na nossa coorte, o risco de mortalidade cirúrgica calculado pelo EuroScore II foi de $3.0 [0.7-36.0]$ %. Em relação às contraindicações para a cirurgia de substituição valvular, 5 (4.4%) doentes apresentavam aorta de porcelana e 6 (5.3%) um alto risco cirúrgico (EuroScore II >8%).

O acesso arterial principal foi o femoral, em todos os doentes da coorte. O tipo de válvula implantada foi autoexpansível em 91 (80.5%) doentes e expansível por balão em 22 (19.5%) doentes.

Em relação aos principais sintomas pré-TAVI, a maioria dos doentes referia fadiga (n=93, 82.3%), dispneia de esforço (n=72, 63.7%), síncope (n=30, 26.5%) e angina (n=24, 21.2%).

Ausência de melhoria da classe NYHA e mortalidade a 1 ano

A sobrevivência após 1 ano da intervenção foi de 93.8% (n=106). Houve melhoria sintomática ≥ 1 ponto da classe funcional NYHA em 64 (56.6%) doentes (**tabela 1**). O desfecho de futilidade terapêutica ocorreu em 49 (43.4%) doentes.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a idade dos doentes que melhoraram a classe da NYHA e a média de idade dos doentes sem melhoria sintomática (80.4 ± 6.1 vs. 84.6 ± 5.5 anos). A presença de HTP foi mais frequente no grupo com mortalidade a 1 ano/ausência de melhoria NYHA (n=11, 9.7% versus n=27, 23.9%, $p < 0.001$). Os valores medianos de hemoglobina, taxa de filtração glomerular e albumina foram mais baixos no grupo com mortalidade 1 a ano/ausência de melhoria NYHA.

A **tabela 2** descreve as características clínicas dos doentes que sobreviveram >1 ano após TAVI, de acordo com melhoria *versus* ausência de melhoria da classe funcional da NYHA.

Tabela 1. Características clínicas dos doentes, entre o grupo que melhorou sintomas NYHA e o grupo onde ocorreu futilidade terapêutica

	Melhoria NYHA (n = 64)	Futilidade terapêutica (ausência melhoria NYHA ou morte a 1 ano) (n = 49)	valor p
Características Clínicas e Comorbilidades			
Idade, anos, média±DP	80.4±6.1	83.8±5.5	0.004*
Sexo masculino, n (%)	32 (28.3)	23 (20.4)	0.675
Índice de massa corporal, kg/m ² , média±DP	28.2 ± 4.2	26.7 ± 5.0	0.079
Diabetes mellitus II, n (%)	18 (15.9)	13 (11.5)	0.851
Dislipidemia, n (%)	53 (46.9)	36 (31.9)	0.229
Fumador, n (%)	10 (8.8)	6 (5.3)	0.381
Fibrilhação auricular, n (%)	19 (16.8)	19 (16.8)	0.311
Enfarte agudo do miocárdio, n (%)	6 (5.3)	7 (6.2)	0.417
Doença coronária, n (%)	5 (4.4)	3 (2.7)	0.375
Cirurgia de revascularização, n (%)	5 (4.4)	1 (0.9)	0.177
Intervenção coronária percutânea, n (%)	23 (20.4)	13 (11.5)	0.288
Acidente vascular cerebral, n (%)	4 (3.5)	2 (1.8)	0.696
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)	16 (14.2)	13 (11.5)	0.854
Hipertensão arterial, n (%)	54 (47.8)	43 (38.1)	0.610
Hipertensão pulmonar, n (%)	11 (9.7)	27 (23.9)	<0.001*
Síndrome apneia obstrutiva do sono, n (%)	3 (2.7)	4 (3.5)	0.559
Doença pulmonar obstrutiva crónica, n (%)	7 (6.2)	6 (5.3)	0.829
Doença arterial periférica, n (%)	17 (15.0)	12 (10.6)	0.803
Doença carotídea, n (%)	6 (5.3)	5 (4.4)	1.000
Dados Analíticos			
Hemoglobina, g/dL, mediana [min-máx]	12.7 [9.1-15.0]	12.0 [9.1-16.6]	0.002*
TFG (MDRD), mL/min/1.73m ² , mediana [min-máx]	69.2 [6.7-129.1]	56.2 [3.8-94.6]	0.039*
NT-proBNP, pg/mL, mediana [min-máx]	2305 [111-34123]	2321 [266-95144]	0.280
Albumina, mediana [min-máx]	4.3 [3.3-5.0]	3.9 [3.0-4.8]	<0.001*
Escala de Fragilidade Clínica			
Ativo, n (%)	35 (31.0)	20 (17.7)	0.005*
Vulnerável, n (%)	24 (21.2)	18 (15.9)	
Frágil, n (%)	5 (4.4)	11 (9.7)	
Dados Ecográficos			
FEVE, %, mediana [min-máx]	55 [23-66]	60 [27-71]	0.460
Gradiente médio, mmHg, mediana [min-máx]	44.0 [16-89]	43.5 [18-89]	0.187
Área valvular aórtica, cm ² , mediana [min-máx]	0.7 [0.3-1.0]	0.8 [0.5-1.0]	0.132
Dados do Procedimento			
EuroScore II, mediana [min-máx]	2.9 [0.7-36.0]	3.0 [0.9-12.7]	0.273
Tipo de válvula TAVI			0.484
Auto-expansível, n (%)	53 (46.9)	38 (33.6)	
Expansível por balão, n (%)	11 (9.7)	11 (9.7)	
Tempo internamento, dias, mediana [min-máx]	3 [3-42]	3 [3-12]	0.504
Complicações			
Fuga peri-protésica moderada, n (%)	8 (7.1)	4 (3.5)	0.620
Necessidade de <i>pacemaker</i> , n (%)	9 (8.0)	11 (9.7)	0.226

Variáveis quantitativas: média±desvio padrão (DP)/mediana [mínimo-máximo]. Variáveis categóricas: frequência (percentagem). p: melhoria NYHA versus futilidade terapêutica (ausência de melhoria NYHA ou morte a 1 ano). NYHA - *New York Heart Association*; TFG – taxa de filtração glomerular, calculada com recurso à equação MDRD; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TAVI - implantação de válvula aórtica transcaterter.

Tabela 2. Características clínicas dos doentes, comparando melhoria *versus* ausência de melhoria da classe NYHA nos doentes que sobreviveram

	Melhoria NYHA (n = 64)	Ausência melhoria NYHA (n = 42)	valor <i>p</i>
Características Clínicas e Comorbilidades			
Idade, anos, média±DP	80.4 ± 6.1	84.6 ± 5.5	0.001
Sexo masculino, n (%)	32 (28.3)	19 (16.8)	0.675
Hipertensão pulmonar, n (%)	11 (9.7)	22 (19.5)	0.001
Dados Analíticos			
Hemoglobina, g/dL, mediana [min-máx]	12.7 [9.1-15.0]	11.9 [9.3-16.6]	0.011
TFG (MDRD), mL/min/1.73m ² , mediana [min-máx]	69.2 [6.7-129.1]	57.4 [3.8-88.7]	0.025
Albumina, mediana [min-máx]	4.3 [3.3-5.0]	3.9 [3.0-4.8]	<0.001
Escala de Fragilidade Clínica			
Ativo, n (%)	35 (31.0)	17 (15.0)	0.004
Vulnerável, n (%)	24 (21.2)	16 (14.2)	
Frágil, n (%)	5 (4.4)	8 (7.1)	

Variáveis quantitativas: média±desvio padrão (DP)/mediana [mínimo-máximo]. Variáveis categóricas: frequência (percentagem). *p*: melhoria NYHA *versus* ausência de melhoria NYHA. NYHA - *New York Heart Association*; TFG – taxa de filtração glomerular, calculada com recurso à equação MDRD.

Complicações

O tempo mediano de internamento após TAVI foi de 3 [3-42] dias. A complicação peri-procedimento que ocorreu mais frequentemente foi a fuga peri-protésica (n=58, 51.3%), sendo ligeira em 46 (79.3%) doentes e moderada em 12 (20.7%). A necessidade de *pacemaker* definitivo (PMD) ocorreu em 20 doentes (17.7%). O **gráfico 1** ilustra as complicações que ocorreram no período peri-procedimento da TAVI. Não se encontrou associação entre as complicações e a ausência de melhoria da classe da NYHA ou mortalidade a 1 ano.

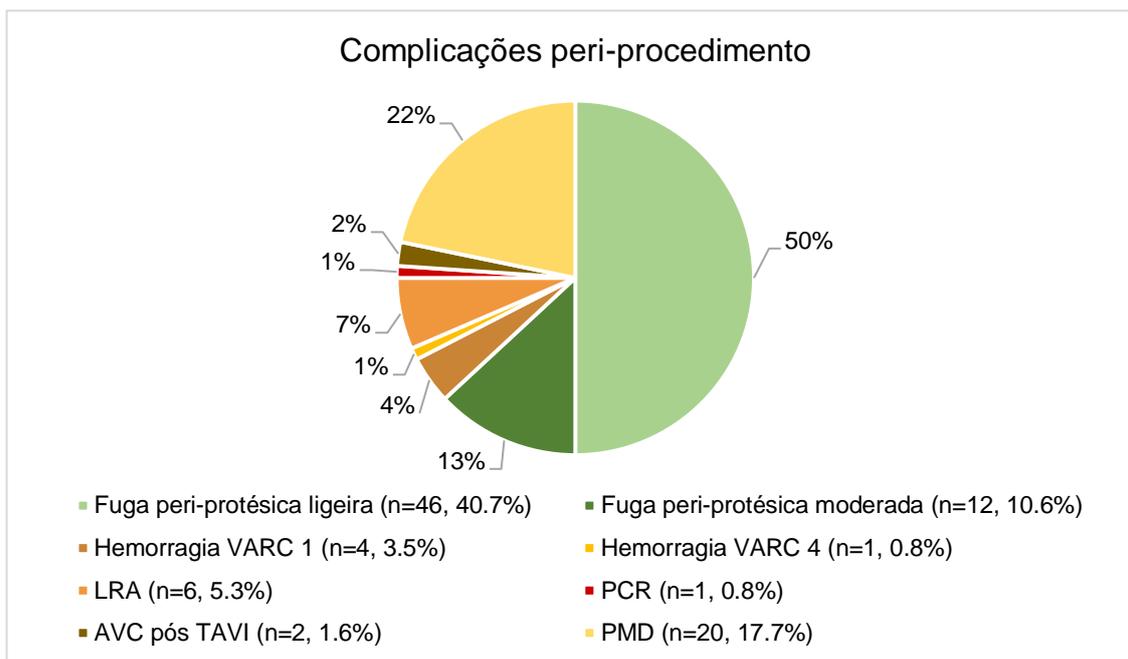


Gráfico 1. Complicações peri-procedimento. As percentagens associadas às diferentes porções do gráfico representam a percentagem sobre o total de complicações ocorridas. AVC - acidente vascular cerebral, LRA – lesão renal aguda, Hemorragia VARC 1 – hemorragia ligeira; hemorragia VARC 4 – hemorragia grave ameaçadora de vida; PCR – paragem cardiorrespiratória, PMD – *pacemaker* definitivo.

Seguimento clínico, status funcional NYHA e estado de fragilidade

Após alta hospitalar registaram-se 12 (10.6%) doentes internados por insuficiência cardíaca (IC) descompensada no primeiro ano da TAVI e 1 (0.9%) doente que sofreu um acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, aos seis meses da intervenção percutânea.

Foram contactados 106 doentes (93.8%) com uma mediana de 15.8 [12.0-22.3] meses, após o procedimento. Dos quais 103 (97.2%) responderam que optariam por realizar novamente TAVI, considerando que a TAVI melhorou os seus sintomas de dispneia de esforço e cansaço (n=98, 92.5%), resultou numa melhoria da sua qualidade de vida (n=101, 95.3%), aumentou a sua autonomia e independência (n=103, 97.2%) e que foi um procedimento cómodo (n=92, 86.8%).

Na coorte registou-se melhoria estatisticamente significativa na classe da NYHA pré e pós-TAVI ($p < 0.001$), bem como melhoria da categoria da Escala de Fragilidade Clínica ($p = 0.001$). A distribuição da classe NYHA, antes e depois do procedimento, está representada

no **gráfico 2**. Dos doentes em classe funcional NYHA 3 pré-TAVI (n=53, 46.9%), 22 (41.5%) melhoram para classe NYHA 2 e 18 (34.0%) melhoraram para classe NYHA 1.

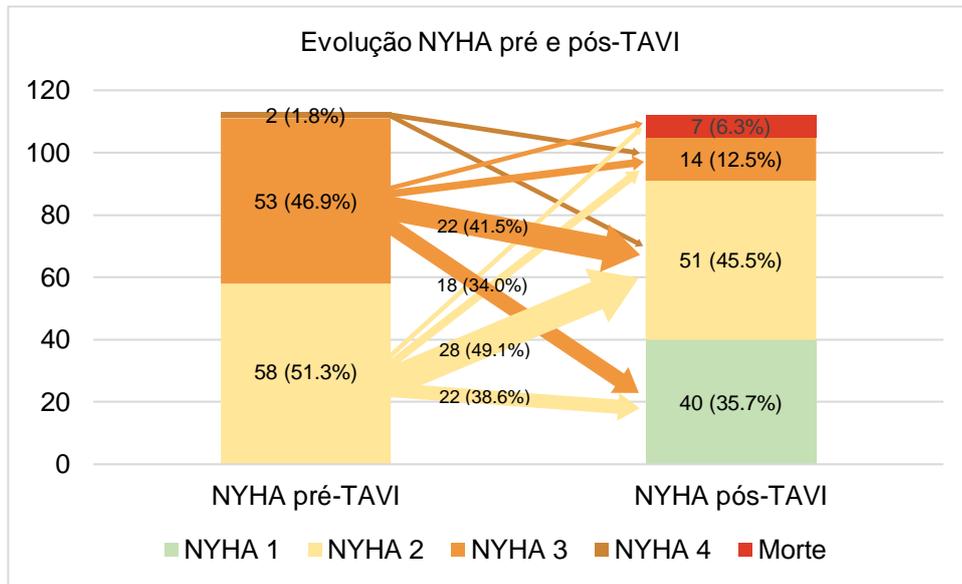


Gráfico 2. Evolução da classe NYHA pré e pós-procedimento. TAVI - implantação de válvula aórtica transcaterter; NYHA - *New York Heart Association*.

O **gráfico 3** mostra a evolução da escala NYHA de acordo com os níveis de fragilidade pré-procedimento. Os doentes do grupo “ativo” apresentam maior probabilidade de melhoria funcional da classe NYHA após TAVI do que os doentes do grupo “frágil” (*OR* 3.5, *IC* 95% 1.1-10.8, *p*=0.025).

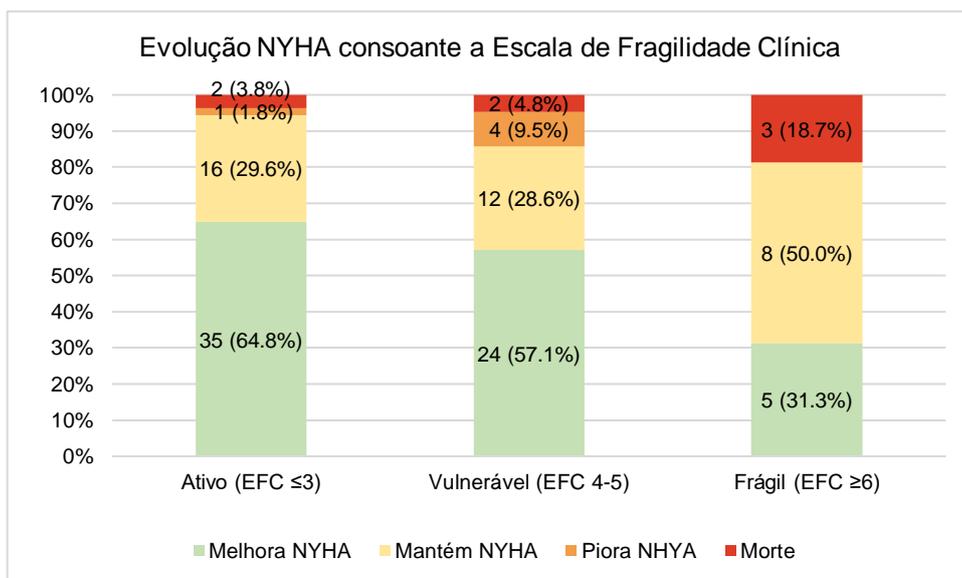


Gráfico 3. Evolução NYHA de acordo com o estado de fragilidade. EFC – Escala de Fragilidade Clínica; NYHA - *New York Heart Association*.

A evolução da fragilidade dos doentes utilizando a EFC encontra-se ilustrada no **gráfico 4** e representa a proporção de doentes que melhoraram, mantiveram ou agravaram o seu estado de fragilidade após TAVI. Do total da população em estudo, 84 doentes (74.3%) viram o seu estado de fragilidade melhorado ou mantido e 21 (18.6%) viram o seu estado agravado.

O grupo “ativo” registou os melhores resultados na melhoria/manutenção do estado de fragilidade (n=45, 83.3%) após a TAVI, com apenas 13% (n=7) a piorar o seu estado de fragilidade.

Quanto à mortalidade a 1 ano ocorreu em 3.6% (n=2) no grupo “ativo”, em 4.8% (n=2) no grupo “vulnerável” e em 18.7% (n=3) no grupo “frágil”. O grupo “frágil” mostrou maior risco de mortalidade a 1 ano (*OR* 5.1, *IC* 95% 1.1-26.7, *p*=0.025) em relação ao grupo “ativo”.

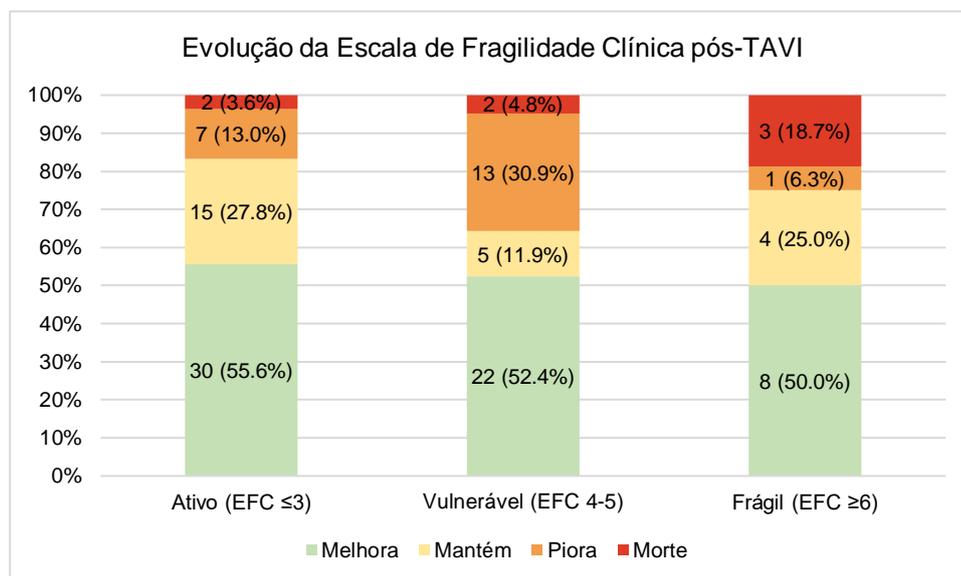


Gráfico 4. Evolução do estado de fragilidade. Os resultados encontram-se expressos cumulativamente para 100% em cada grupo de fragilidade. EFC – escala de fragilidade clínica; TAVI - implantação de válvula aórtica transcaterter; NYHA - *New York Heart Association*.

Discussão

Neste estudo avaliámos uma coorte de TAVI, tendo em conta a mortalidade a 1 ano, a evolução da classe funcional NYHA/fragilidade do doente após a TAVI e a presença de futilidade terapêutica relacionada com esta intervenção valvular percutânea.

A TAVI tem-se estabelecido como uma intervenção percutânea eficaz e segura no tratamento de EAo grave, reduzindo a morbi-mortalidade sobretudo nos doentes de elevado risco cirúrgico.

No estudo *PARTNER-1* coorte B,²⁵ que comparou a TAVI com a terapêutica médica, em doentes de alto risco cirúrgico e não candidatos a cirurgia cardíaca, o número necessário tratar (NNT) da TAVI para prevenir uma morte a 1 ano foi de 5 e o NNT para prevenir uma morte ou um AVC grave a 1 ano, foi de 5,5.²⁵ Esta magnitude de benefício terapêutico é raramente reportada em ensaios clínicos e coloca a TAVI como a primeira opção de tratamento nos doentes com EAo grave que não podem realizar cirurgia valvular aórtica. Nos últimos anos tem-se assistido a uma tendência para expandir as indicações da TAVI para doentes de menor risco cirúrgico, dada a sua natureza menos invasiva em relação à cirurgia cardíaca. No entanto, será necessário maior conhecimento sobre os resultados clínicos, a durabilidade das próteses percutâneas e a necessidade de *pacemaker* definitivo a longo prazo, nos doentes submetidos a TAVI com baixo risco cirúrgico.

No nosso estudo, verificámos uma relação entre as idades mais jovens e a melhoria da classe funcional NYHA (80 *versus* 85 anos). Segundo Arsalan et al. (2016),²⁶ os doentes com idade ≥ 80 anos têm menos benefício sintomático da classe NYHA, comparado com doentes mais novos. Apresentam mais comorbilidades, nomeadamente, cardiovasculares, doença renal crónica e patologia do foro neuro-cognitivo. Apesar disto, o *PARTNER-1B*²⁵ mostrou que a TAVI é uma opção segura e eficaz em doentes com mais de 80 anos de idade, reduzindo eficazmente a mortalidade a 1 ano e o internamento por IC descompensada, em comparação com a terapêutica médica. Assim, limitar o acesso dos doentes à TAVI, mesmo no caso de doentes muito idosos, deverá levar a piores desfechos clínicos, mais reinternamentos e maior consumo de recursos hospitalares.¹³

Nesta coorte, a presença de HTP foi mais frequente no grupo com mortalidade a 1 ano/ausência de melhoria NYHA. De acordo com Gilard et al. (2012),²⁷ a HTP foi um importante preditor de futilidade terapêutica.²⁷ A HTP resulta de um aumento de pressão ao nível das artérias pulmonares, com progressiva remodelação ventricular direita que se associa a insuficiência ventricular direita e respiratória.²⁸ Estas alterações surgem habitualmente numa fase mais avançada da história natural da EAo, justificando um menor benefício sintomático e na sobrevida dos doentes com HTP, apesar de submetidos a TAVI.²⁸ Apesar disto, Makkar et al. (2020)²⁹ comparou o efeito da TAVI *versus* terapêutica médica em doentes com EAo

grave e HTP. A TAVI mostrou maior redução da PSAP, melhoria da classe da NYHA e redução da mortalidade, em comparação com uma abordagem conservadora, sugerindo que a TAVI pode ser uma opção eficaz neste grupo de doentes.²⁹ O tratamento médico da HTP pré-TAVI, com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 ou antagonistas dos recetores da endotelina, associou-se a uma redução significativa na mortalidade e internamento por IC descompensada a 1 ano.³⁰

A hemoglobina, a albumina e a TFG mostraram diferença entre os grupos, sendo mais baixas no grupo com mortalidade a 1 ano/ausência de melhoria da classe NYHA. A presença de anemia (hemoglobina <12 g/dL) associa-se a maior risco de evolução para insuficiência cardíaca, agravamento da função renal, maior tempo de internamento pós-TAVI e maior risco de mortalidade a 1 ano.³¹ Camalleri et al. (2020)³² mostrou que a correção de anemia pré-TAVI reduz a mortalidade e internamento por IC no primeiro ano, melhora a capacidade funcional do doente, reduz a necessidade de transfusão no peri-procedimento e melhora a recuperação pós-operatória.³² Tratar a anemia antes da TAVI pode ser uma estratégia válida para melhorar os resultados do procedimento. A albumina é um importante indicador do estado nutricional e da função hepática, sendo que baixos níveis de albumina podem indicar desnutrição e/ou doença hepática. A relação entre a diminuição da albumina e o resultado pós-TAVI está associada a um aumento do tempo de internamento, internamento por IC no primeiro ano, enfarte agudo do miocárdio e aumento da mortalidade a 1 ano.³³⁻³⁴ Embora ainda não haja um consenso sobre a importância da albumina na predição do resultado da TAVI, Gassa et al. (2018)³⁴ sugere que a albumina pode ser um importante marcador de risco e de prognóstico em doentes submetidos a TAVI. A TFG é um importante indicador da função renal. Mohanane et al. (2017)³⁵ mostrou que uma TFG <45 ml/min/1.73m² estava associada a um aumento do risco de mortalidade e AVC durante o seguimento de 1 ano após o procedimento.

A individualização terapêutica do doente com EAo severa, consoante as suas comorbilidades e perfil clínico, poderá ter impacto prognóstico favorável na TAVI e deve ser tida em conta na avaliação multidisciplinar (*Heart Team*), na decisão sobre qual a melhor estratégia de tratamento para o doente, seja cirurgia cardíaca, TAVI ou abordagem conservadora.

Complicações do procedimento

No nosso estudo não verificámos uma associação entre as complicações ocorridas e a ausência de melhoria NYHA ou mortalidade a 1 ano. Uma das complicações mais frequente pós-TAVI foi a necessidade de implantação de *pacemaker* definitivo (PMD). No estudo *Core Valve*,⁴ a necessidade global de PMD foi de 19.8%, similar à encontrada na nossa coorte

(17.7%). A taxa de PMD, nos doentes que são submetidos a cirurgia cardíaca, é menor do que nos doentes submetidos a TAVI. Mack, et al. (2015)¹⁰ descreveu uma taxa de 4.9%, com uma média de idades dos doentes de 74 anos. Os doentes cirúrgicos têm geralmente uma idade mais jovem do que aquela encontrada numa coorte TAVI.^{4,10} O menor envelhecimento do sistema de condução do coração e a própria técnica cirúrgica podem justificar os melhores resultados na necessidade de PMD, após cirurgia valvular aórtica.

A fuga peri-protésica moderada ou grave pode condicionar um agravamento da classe NYHA, após intervenção valvular aórtica. O estudo *PARTNER-1*¹⁰ reportou que, 9.3% dos doentes com fuga peri-protésica moderada/grave, apresentavam agravamento sintomático e maior mortalidade no primeiro ano de seguimento. No nosso estudo, a ocorrência de fuga peri-protésica moderada foi de 10.6%, semelhante à literatura,² não tendo sido registada ocorrência de fuga peri-protésica grave. Além disso, a fuga peri-protésica moderada não se relacionou com o agravamento da classe NYHA, da fragilidade ou com a mortalidade a 1 ano.

Evolução sintomática da classe NYHA

Nos indivíduos em classe NYHA 3 e 4 (n=55, 48.7%) houve 42 doentes (76.4%) que melhoraram pelo menos 1 ponto na classe funcional da NYHA. Foram os doentes NYHA 3 e 4 que mais melhoraram a sua capacidade ao esforço após a TAVI, um dado previamente reportado no *PARTNER-2*⁸ e no *FRANCE-2*²⁷ que mostrou melhoria da classe NYHA sobretudo nos doentes mais graves. De referir que em doentes referenciados para TAVI, não por dispneia de esforço ou cansaço, mas por síncope ou angina, será menos evidente verificar uma melhoria da classe da NYHA. Além disso, os doentes NYHA 1 e 2 têm sintomas menos graves de insuficiência cardíaca e menor comprometimento funcional, em comparação com aqueles em classe NYHA 3 e 4. Por isso têm menor margem para melhoria sintomática.

No nosso estudo verificámos uma diminuição da proporção de doentes que melhora a classe funcional da NYHA, consoante a sua fragilidade pré-TAVI (**gráfico 3**): “ativo” (64.8%) > “vulnerável” (57.1%) > “frágil” (31.3%). A probabilidade de melhorar a classe NYHA é 3.5 vezes superior no grupo “ativo” do que no grupo “frágil” após a TAVI. Arnorld et al. (2021)⁵ estudou a relação entre a fragilidade e a evolução na classe funcional NYHA, demonstrando que a maioria dos doentes que apresentaram melhoria na classe NYHA, independentemente do grau de fragilidade. No entanto, os doentes mais frágeis tiveram maior probabilidade de não melhorar/agravar a sua classe funcional NYHA. Assim, sugerindo que a fragilidade afeta a evolução da classe funcional NYHA após TAVI, com piores resultados nos doentes mais frágeis.

Evolução da fragilidade

O nosso estudo avaliou o estado de fragilidade do doente pré-intervenção (**gráfico 4**). Observou-se que, os doentes do grupo “ativo” têm uma probabilidade de 83.4% de melhorar ou manter o seu estado funcional. Estes dados favorecem a TAVI nos doentes com um melhor estado de fragilidade ($EFC \leq 3$).

Nos doentes frágeis ($EFC \geq 6$) cerca de um terço mantiveram ou pioraram o seu estado de fragilidade pré-procedimento, sugerindo ausência de benefício funcional da TAVI nesses doentes. Todavia, houve 50% de doentes do grupo “frágil” que melhoram o seu estado de fragilidade. Estes dados diferem do estudo realizado por Kim et al. (2019)¹⁵ que não observou melhoria no grupo de doentes frágeis, colocando em discussão se a TAVI se justifica neste grupo de doentes.^{19-21,23} Os nossos resultados estão de acordo com o *OCEAN*²⁴ que verificou que, 41.2% dos doentes no grupo “frágil” apresentaram melhoria nas atividades de vida diária um ano após a TAVI. A diferença nestes resultados pode ser explicada por disparidades nos critérios de seleção dos doentes submetidos a TAVI. O estudo de Kim et al. (2019)¹⁵ incluiu doentes de alto risco cirúrgico, com uma média de idade mais elevada e maior prevalência de comorbilidades, enquanto que o *OCEAN*²⁴ incluiu doentes com um risco intermédio para cirurgia, com uma média de idade mais baixa e menor prevalência de comorbilidades. Em relação à sobrevida nos doentes frágeis, a probabilidade de morte a 1 ano foi 5 vezes maior do que no grupo “ativo” na nossa coorte. Esta relação foi previamente descrita por Afilalo et al. (2017),³⁷ onde destacou a importância da avaliação da fragilidade nos doentes candidatos a TAVI.

Butter et al. (2018)³⁶ e Afilalo et al. (2016)¹⁴ sugerem que, doentes com fragilidade física (exemplo: mobilidade reduzida), mas com bom estado cognitivo, podem ter melhores resultados em comparação com doentes no mesmo estado de fragilidade, mas com demência. Note-se que a rede de apoio familiar do doente e a existência de cuidados especializados domiciliários após a alta hospitalar, se associam a menos reinternamentos e melhores resultados no estado de fragilidade após o procedimento TAVI.³⁶ Um programa de reabilitação física pré-TAVI, em doentes idosos e frágeis, pode melhorar a sua capacidade funcional e qualidade de vida e, conseqüentemente, melhorar os resultados pós-TAVI nestes doentes mais debilitados.^{14,36} Assim, importa perceber as características clínicas deste grupo de doentes para melhor selecionar e individualizar as intervenções necessárias antes e após a TAVI, dado que, apesar de apresentarem maior fragilidade, uma proporção importante destes doentes irá beneficiar significativamente desta intervenção percutânea. A inclusão da fragilidade na avaliação pré-TAVI permite registar dados acerca da autonomia do doente, informar sobre a relação risco-benefício do procedimento, melhorar a tomada de decisão em equipa multidisciplinar e a gestão das expectativas do doente.

Percepção pessoal do doente sobre a TAVI

Numa população frágil e muito idosa, os resultados da intervenção apercebidos pelo doente são igualmente importantes, uma vez que, o foco do procedimento não é apenas o prolongamento da vida, mas a melhoria da qualidade.^{13,15,16} No nosso seguimento clínico observámos um elevado número de doentes que, retrospectivamente, escolheriam submeter-se novamente a TAVI (97.2%), com base no questionário realizado telefonicamente (**anexo II**). A maioria dos doentes consideraram que, o procedimento melhorou a sua autonomia, melhorou as suas queixas e que se tratou de uma intervenção cómoda/pouco invasiva. Isto verificou-se mesmo nos doentes que não obtiveram benefício na classe funcional da NYHA após TAVI (97.6%), nos que agravaram sintomas (95.2%) ou que não tiveram benefício na Escala de Fragilidade Clínica (95.1%).

Previamente tinha sido descrito o papel da TAVI enquanto fator modulador da percepção do doente, mesmo na ausência de melhoria sintomática, justificado quer pela sua natureza minimamente invasiva, quer pelos efeitos positivos na confiança que o próprio doente atribui à realização do procedimento.¹³ A TAVI poderá acrescentar valor clínico, dado o impacto global positivo percebido pelos doentes. Além dos aspetos clínicos, a avaliação do sucesso do procedimento deverá incluir a percepção do doente sobre a intervenção TAVI.^{13,15,17}

Futilidade terapêutica

No nosso estudo houve futilidade terapêutica numa proporção significativa de doentes (43.6%), sendo sobreponível a coortes maiores como a do *PARTNER-1*¹⁰ e do *FRANCE-2*²⁷, em que ocorreu em 50.8% e 40.0%, respetivamente.^{10,27}

A futilidade terapêutica define-se com base na classe funcional NYHA e na mortalidade a 1 ano. No entanto, a classificação NYHA tem várias limitações que devem ser tidas em conta: 1) é subjetiva, depende da percepção do doente sobre os seus próprios sintomas; 2) é pouco sensível a alterações ligeiras intra-classe; e 3) não reflete com fiabilidade a capacidade funcional.^{13,38,39} Foi descrita uma baixa concordância entre a classificação NYHA, a capacidade física e o estado de fragilidade.³⁹ Apesar da ausência de melhoria sintomática, os doentes submetidos a TAVI aparentam ter maior tolerância ao exercício, maior capacidade e confiança para realizar atividade física e viver uma vida mais independente.^{38,39}

Melhorar os critérios de futilidade terapêutica, incluindo fatores como a fragilidade, tornará mais legítima a percepção do impacto da TAVI na autonomia, independência e qualidade de vida dos doentes.

Limitações do estudo

Os dados deste trabalho retrospectivo derivam de um único centro hospitalar, apresentando limitações inerentes ao desenho do estudo. No entanto, procurou responder a questões de relevo clínico, como a futilidade terapêutica, sendo os resultados comparáveis com estudos de maiores dimensões. Os nossos dados de seguimento são baseados num único momento no tempo e não em medições repetidas que, possibilitariam avaliar diferenças nas respostas dos doentes, ao longo das várias entrevistas. Além disso, refletem dados auto-referidos e não observados de forma independente. Ainda assim, os dados obtidos possibilitaram ter uma perceção do estado funcional/autonomia no período pós-TAVI. Um dos pontos fortes do estudo foi a elevada taxa de resposta obtida nos doentes elegíveis e uma baixa percentagem de doentes perdidos no seguimento.

Perspetivas futuras

Para estudos futuros seria útil conceber e testar um modelo preditor, baseado em preditores de sucesso da TAVI, que auxiliasse a identificação de doentes com baixa probabilidade de futilidade terapêutica.

Dado que a TAVI é realizada sobretudo numa população muito idosa e que vários estudos relacionam o comprometimento cognitivo com piores resultados da TAVI,¹³⁻¹⁶ a avaliação multidisciplinar deveria integrar avaliação neuro-cognitiva, com índices de fragilidade validados, como é o *Mini-Mental State Examination* (MMSE).⁴⁰ A não avaliação neuro-cognitiva antes da TAVI limita a determinação real da fragilidade e futilidade terapêutica desta intervenção percutânea.

Conclusão

A idade, a presença de HTP e valores baixos de hemoglobina, de TFG e de albumina foram mais frequentes no grupo de doentes sem melhoria da classe funcional NYHA/mortalidade a 1 ano. O estado de fragilidade pré-TAVI do doente condiciona a melhoria sintomática NYHA e a mortalidade no primeiro ano de seguimento. Os doentes frágeis têm maior probabilidade de resultados clínicos desfavoráveis.

Agradecimentos

Primeiramente, expressar o meu reconhecimento ao Professor Doutor Lino Gonçalves, pela confiança e pela oportunidade de trabalhar com uma equipa que prima pela exigência, rigor científico e profissionalismo. A sua excelência académica permitiu-me abraçar este projeto como a devida admiração pelo seu notável percurso, sendo um exemplo que me estimulou durante toda a realização deste trabalho.

Ao Dr. Luís Paiva, pela inestimável orientação, disponibilidade, incentivo e desafio numa área que me inspira do ponto de vista profissional. A sua visão prática aliada à sua experiência e *know-how* foram o elemento medular para a concretização deste projeto. Realço a capacidade de clareza e tomada de decisão de forma eficiente e incisiva, dando resposta aos imprevistos e sendo fundamental para o sucesso deste trabalho.

Ao Dr. Gustavo Campos, pela disponibilidade e pela ajuda na colheita e tratamento de dados, pela sua forma próxima, dinâmica e descomplicada, sem perder o foco da exigência científica implicada neste projeto.

À Carina, por estar sempre presente e por ser o pilar que sustenta todas as conquistas. Pelo apoio e compreensão que me inspiram a continuar. A convicção de superação de todos os desafios e a felicidade de poder partilhar todo o meu percurso.

À minha família, por acreditar e por me incentivar, transmitindo sempre a segurança de um porto seguro.

Aos amigos, pelo apoio nas dificuldades, pelo valor da amizade e por tornar o caminho mais descontraído e prazeroso.

Referências bibliográficas

1. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *Journal of Cardiology*. 2018;71(3):215–20.
2. Antony I, Mehari Abraha H, Hameed A, Conway C. A European update on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in the COVID era. *Journal of Anatomy*. 2022;24;242(1):50–63.
3. Fairbairn T, Kemp I, Young A, Ronayne C, Barton J, Crowe J, et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation vs surgical aortic valve replacement on all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *JAMA*. 2022;327(19):1875.
4. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(19):1790–8.
5. Arnold SV, Petrossian G, Reardon MJ, Kleiman NS, Yakubov SJ, Wang K, et al. Five-Year Clinical and Quality of Life Outcomes From the CoreValve US Pivotal Extreme Risk Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(6).
6. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Madhavan MV, Cook CM, Alu M, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: A meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2023;44(10):836–52.
7. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14):1321–31.
8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609–20.
9. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of Valvular Heart Disease. *EuroIntervention*. 2022;17(14).
10. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (partner 1): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2477–84.

11. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. Tavi and the future of Aortic Valve Replacement. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019;34(12):1577–90.
12. Rahman F, Resar JR. Tavi beyond 3 years: Durability and predictors for survival. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2021;16(5):417–25.
13. van Mourik MS, Vendrik J, Abdelghani M, van Kesteren F, Henriques JP, Driessen AH, et al. Guideline-defined futility or patient-reported outcomes to assess treatment success after Tavi: What to use? results from a prospective cohort study with long-term follow-up. *Open Heart*. 2018;5(2).
14. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty assessment in older adults undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement: The frailty-AVR study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):8.
15. Kim DH, Afilalo J, Shi SM, Popma JJ, Khabbaz KR, Laham RJ, et al. Evaluation of changes in functional status in the year after Aortic Valve Replacement. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(3):383.
16. Seib CD, Finlayson E. Invasive procedures to improve function in frail older adults. Do outcomes justify the intervention? *JAMA Internal Medicine*. 2019;179: 391-393.
17. Rahman F, Resar JR. Tavi beyond 3 years: Durability and predictors for survival. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2021;16(5):417–25.
18. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(5):489–95.
19. Rodrigues MK, Nunes Rodrigues I, Vasconcelos Gomes da Silva DJ, de S. Pinto JM, Oliveira MF. Clinical frailty scale: Translation and cultural adaptation into the Brazilian Portuguese language. *Journal of Frailty & Aging*. 2020;:1–6.
20. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroScore II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):734–45.
21. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The

Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145(1):6–23.

22. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2015;37(1):67–119.

23. Levey AS. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(6):461.

24. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, et al. Impact of the clinical frailty scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2017;135(21):2013–24.

25. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597-1607.

26. Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, Holper EM, Arnold SV, Li Z, et al. Should transcatheter aortic valve replacement be performed in Nonagenarians? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(12):1387–95.

27. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1705–15.

28. Miyamoto J, Ohno Y, Kamioka N, Ikari Y, Otsuka T, Tada N, et al. Impact of periprocedural pulmonary hypertension on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(17):1601–13.

29. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(9):799–809.

30. Tang M, Liu X, Lin C, He Y, Cai X, Xu Q, et al. Meta-analysis of outcomes and evolution of pulmonary hypertension before and after transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(1):91–9.

31. Rheude T, Pellegrini C, Michel J, Trenkwalder T, Mayr NP, Kessler T, et al. Prognostic impact of anemia and iron-deficiency anemia in a contemporary cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 2017;244:93–9.
32. Cammalleri V, Muscoli S, Versaci F, Romeo F. Periprocedural anemia management in severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Cardiology*. 2020;75(2):117–23.
33. Kazemian S, Tavolinejad H, Rashedi S, Yarahmadi P, Farrokhpour H, Kolte D. Meta-analysis on the association between nutritional status and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2023;186:109–16.
34. Gassa A, Borghardt JH, Maier J, Kuhr K, Michel M, Ney S, et al. Effect of preoperative low serum albumin on postoperative complications and early mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(12):6763–70.
35. Mohananey D, Griffin BP, Svensson LG, Popovic ZB, Tuzcu EM, Rodriguez LL, et al. Comparative outcomes of patients with advanced renal dysfunction undergoing transcatheter aortic valve replacement in the United States from 2011 to 2014. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(10).
36. Butter C, Groß J, Haase-Fielitz A, Sims H, Deutsch C, Bramlage P, et al. Impact of rehabilitation on outcomes after Tavi: A preliminary study. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(10):326.
37. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):689–700.
38. Zimmerman A, da Silveira AD, Borges MS, Engster PHB, Schaan TU, de Souza GC, et al. Functional assessment based on cardiopulmonary exercise testing in mild heart failure: A multicentre study. *ESC Heart Failure*. 2023.
39. Ritt LEF, Ribeiro RS, Souza IPMA, Ramos JVSP, Ribeiro DS, Feitosa GF, et al. Low Concordance between NYHA Classification and Cardiopulmonary Exercise Test Variables in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 2022;118(6):1118–23.
40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “mini-mental state.” *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–98.

Anexos

Anexo I

Escala de Fragilidade Clínica

 <p>1. Muito Ativo - Pessoas que estão robustas, ativas, com energia e motivadas. Essas pessoas normalmente se exercitam regularmente. Elas estão entre as mais ativas para a sua idade.</p>	 <p>7. Muito Frágil - Completamente dependentes para cuidados pessoais, por qualquer causa (física ou cognitiva). No entanto, são aparentemente estáveis e sem alto risco de morte (dentro de 6 meses).</p>
 <p>2. Ativo - Pessoas que não apresentam nenhum sintoma ativo de doença, mas estão menos ativas que as da categoria 1. Frequentemente se exercitam ou são muito ativas ocasionalmente, exemplo: em determinada época do ano.</p>	 <p>8. Severamente Frágil - Completamente dependentes, aproximando-se do fim da vida. Tipicamente incapazes de se recuperarem de uma doença leve.</p>
 <p>3. Regular - Pessoas com problemas de saúde bem controlados, mas não se exercitam regularmente além da caminhada de rotina.</p>	 <p>9. Doente Terminal - Aproximando-se do fim da vida. Esta categoria se aplica a pessoas com expectativa de vida < 6 meses, sem outra evidência de fragilidade.</p>
 <p>4. Vulnerável - Apesar de não depender dos outros para ajuda diária, frequentemente os sintomas limitam as atividades. Uma queixa comum é sentir-se mais lento e/ou mais cansado ao longo do dia.</p>	
 <p>5. Levemente Frágil - Estas pessoas frequentemente apresentam lentidão evidente e precisam de ajuda para atividades instrumentais de vida diária (AIVD) mais complexas (finanças, transporte, trabalho doméstico pesado, medicações). Tipicamente, a fragilidade leve progressivamente prejudica as compras e passeios desacompanhados, preparo de refeições e tarefas domésticas.</p>	
 <p>6. Moderadamente Frágil - Pessoas que precisam de ajuda em todas as atividades externas e na manutenção da casa. Em casa, frequentemente têm dificuldades com escadas e necessitam de ajuda no banho e podem necessitar de ajuda mínima (apoio próximo) para se vestirem.</p>	<p>* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008. 2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 113:489-495.</p> <p>©2009, Version 1.2_EN; ©2018, Version 1.0_Port. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.</p>

Anexo II

Questionário de apoio para aferição da Escala de Fragilidade Clínica:

- Pratica atividade física regular? Se sim, com que intensidade?
- Sente limitação na atividade física por alguma doença ou sintoma?
- Realiza apenas uma caminhada de rotina?
- É autónomo nas atividades instrumentais da vida diária (ex: ir às compras, tarefas domésticas, ir à farmácia, etc.)?
- Precisa de ser acompanhado/supervisionado nestas atividades?
- É autónomo nas atividades básicas de vida diária (tomar banho, alimentar-se, vestir-se, transferência cama/cadeirão, ir à casa de banho, incontinência)?
- Tem limitação na locomoção? Necessita de auxiliares?
- Depende de cuidador?
- Está acamado?

Questionário de aferição para a realização novamente de TAVI

- Considera que a TAVI melhorou os seus sintomas de dispneia de esforço e cansaço?
- Considera que a TAVI teve um impacto positivo na sua qualidade de vida?
- Considera que a TAVI aumentou a sua autonomia e independência?
- Considerou a TAVI cómoda?
- Voltaria a realizar TAVI?