



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM JANEIRO DE 2015

Leonardo Baumworcel

**Análise de variáveis prognósticas pré-transplante cardíaco relacionados com a
sobrevida pós-transplante no Instituto Nacional de Cardiologia**

Rio de Janeiro

2015

Leonardo Baumworcel

**Análise de variáveis prognósticas pré-transplante cardíaco relacionados com a
sobrevida pós-transplante no Instituto Nacional de Cardiologia**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em 22 de Janeiro de 2015, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em ciências cardiovasculares

Rio de Janeiro

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

B347a Baumworcel, Leonardo.

Análise de variáveis prognósticas pré-transplante cardíaco relacionados com a sobrevida pós-transplantes no Instituto Nacional de Cardiologia / Leonardo Baumworcel. – Rio de Janeiro, 2015.

45 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Escore de risco. 2. Transplante cardíaco. 3. Alocação de órgãos. Título.

CDU 616-089

CDU - 658:004

Leonardo Baumworcel

**Análise de variáveis prognósticas pré-transplante cardíaco relacionados com a
sobrevida pós-transplante no Instituto Nacional de Cardiologia**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Cardiologia, do Instituto Nacional de
Cardiologia, como requisito à
obtenção do título de Mestre em
Cardiologia

Aprovada em

Antônio Sergio Cordeiro da Rocha, PhD

Marcelo Westerlund Montera PhD

Marco Mattos, PhD

DEDICATÓRIA

À minha filha, Liora Baumworcel, e aos meus pais, Sergio e Sheyla Baumworcel, agradeço pelo amor e carinho que venho recebido durante a execução desta dissertação e das diversas tarefas como médico nesses últimos anos.

Aos meus irmãos, Guilherme Baumworcel e Rodrigo Baumworcel por toda ajuda que venho recebendo para conseguir atingir nossos objetivos pessoais e em família.

Ao Miguel Rossi Picanço, agradeço pela amizade incondicional.

Ao Guilherme Batista Villa, agradeço as horas de “coaching” que venho recebendo nesses últimos dois anos.

Ao Dr. Marcelo Westerlund Montera, agradeço por todos os ensinamentos na área de insuficiência cardíaca que venho tentando aprender desde a época da pós-graduação na Sexta Enfermaria da Santa casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Instituto de Cardiologia pela oportunidade de fazer parte deste programa de pós- graduação como aluno.

Agradeço ao meu orientador Alexandre Siciliano por toda os ensinamentos que vem me passado ao longo destes anos juntos tanto no ambiente acadêmico, quanto no ambiente profissional.

Agradeço à minha orientadora Teresa Felipe por toda ajuda nesta dissertação.

EPÍGRAFE

“It aint about how hard you hit. It’s about how hard you can get hit and keep moving forward”

Sylvester Stallone

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca é a via final da maior parte das doenças que acometem o coração e representa um desafio na gestão da saúde. O transplante cardíaco é uma estratégia viável para pacientes com doença cardíaca em fase terminal. A escassez de doadores requer um processo para assegurar a seleção apropriada do destinatário. No Brasil, existe uma lista única de candidatos em ordem cronológica de chegada. Análise dos fatores de risco relacionados com a mortalidade na população local é essencial para os processos de alocação deste recurso escasso. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar os fatores de risco, exclusivamente com o receptor relacionado com a mortalidade de um ano. **Metodologia:** Esta pesquisa é uma coorte de todos os pacientes transplantados entre 2008 e 2013, no Instituto Nacional de Cardiologia. As variáveis gerais foram coletadas a partir de arquivos de paciente, que incluíam os resultados laboratoriais obtidos e resumos pré-transplante. As variáveis coletadas em fase pré-transplante incluíam: cor (branco ou preto); uso de betabloqueador; hipertensão; diabetes mellitus; dislipidemia; tabagismo; etilismo; cirurgia cardíaca prévia; peso; depuração da creatinina e bilirrubina total. Analisamos também a pontuação IMPACT que congregam quase todas as variáveis que foram analisadas de forma independente. O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia aprovou este projeto, em conformidade com as recomendações do Conselho Nacional de Saúde. Quarenta e dois pacientes foram incluídos de ambos os sexos em nossa coorte. Nenhuma de nossas variáveis foi relacionada nas análises univariada, com a mortalidade. No entanto, uma análise exploratória da pontuação IMPACT, constatou que a dicotomização da pontuação em maior ou menor que 6 poderia ser usadas para diferenciar o risco de morte. No subgrupo que evoluiu para óbito, a proporção de pacientes com pontuação no escore IMPACT ≥ 6 (42,1%) foi maior que o grupo sobrevivente (8,7%), de forma estatisticamente significativa ($p = 0,014$). **Discussão:** Na população de pacientes de transplante de coração variáveis individuais não foram capazes de prever a mortalidade em um ano. No entanto, a pontuação do escore IMPACT o fez. Sugerimos que pesquisas futuras poderiam usar a hipótese que a pontuação do escore IMPACT pode também ser usada como uma das variáveis na prioridade da alocação de candidatos ao transplante cardíaco.

Palavras chaves: escore de risco, transplante cardíaco e alocação de órgãos.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure is the final pathway of most diseases that involve the heart, fact that can prove a challenge in health management. Heart transplantation is a viable strategy for patients with end-stage heart disease. The donor shortage requires a process to ensure the appropriate selection of the recipient. In Brazil, there is a single list of candidates in chronological order of arrival. Analysis of the risk factor related to the mortality in the local population is essential for the allocation processes of this scarce resource. **Objective:** The purpose of this study is to assess the risk factors exclusively related to the receptor in one-year mortality. **Methodology:** This research is a cohort of all the transplanted patients between 2008 and 2013 at our National Institute in Brazil. The general variables were collected from patient files, including laboratory results and pre-transplant summaries. The pre-transplant variables were: race (white or black); use of beta-blocker; hypertension; diabetes mellitus; dyslipidemia smoking alcohol consumption previous cardiac surgery; weight; creatinine clearance; total bilirubin. We also analyzed the IMPACT score that congregate almost all the variable that we analyzed independently. The Research Ethics Committee of the Instituto Nacional de Cardiologia project approved this project, in compliance with the recommendations of the National Health Council. Forty-two patients were included from both sexes in our cohort. None of our variables was found related in the univariate analyzes to the mortality. However, an exploratory analysis of the IMPACT score, found that the IMPACT score > 6 could be used to differentiate the risk of death. It was observed that the subgroup, who died, had IMPACT Score ≥ 6 points (42.1%) significantly ($p = 0.014$) greater than that subgroup who lived (8.7%). **Discussion:** In the heart transplant patient population from this institute, single variables were not able to predict mortality at one year. However, the IMPACT score did. We suggest future research may use the hypothesis that the IMPACT score can be used as an allocation variable prioritizing candidates to be transplanted.

Keywords: heart transplantation, scarce resources, health management

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1. Matriz de cálculo do escore IMPACT	11
Tabela 2.1. Descritiva geral das variáveis numéricas.....	14
Tabela 2.2. Descritiva geral das variáveis categóricas	15
Tabela 3.1. Variáveis numéricas clínicas, laboratoriais e Score IMPACT segundo a evolução após cirurgia	16
Tabela 3.2. Variáveis categóricas clínicas, de comorbidades e fatores de risco segundo a evolução após cirurgia	18
Gráfico 1. Distribuição do Score IMPACT na amostra em estudo	20
Tabela 4.1. Regressão Logística para a mortalidade após cirurgia com Score IMPACT.....	20
Gráfico 2. Curva de sobrevida na amostra geral	21
Gráfico 3. Curva de sobrevida estratificada por Score IMPACT	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Beta	Beta-bloqueador
BIA	Dispositivo de assistência circulatória tipo balão intra-aórtico
Bt	Bilirrubina sérica total
CEP	Comitê de ética em pesquisa
Cr	Creatinina sérica
DLP	Dislipidemia
DM	Diabete melito
ECMO	Dispositivo de assistência circulatória tipo “extracorporeal membran oxigenation”
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation
SUS-MS	Ministério da Saúde - Sistema Único de Saúde
VAD	Dispositivo de assistência ventricular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REFERENCIAL TEÓRICO	02
4 OBJETIVOS.....	08
5 MATERIAIS E MÉTODOS	09
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	13
7 ASPECTOS ÉTICOS.....	13
8 DISCUSSÃO	23
9 REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
10 ANEXOS.....	29

1.INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração(1), sendo considerado um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da gestão de saúde pública. A Insuficiência Cardíaca afeta 2,4% da população adulta e mais de 11% da população com mais de 80 anos. Trata-se de um problema epidêmico em progressão devido ao envelhecimento da população. Estima-se que pelo menos 400.000 novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos e mais de US\$ 34 bilhões são gastos por ano para atendimento das pessoas com insuficiência cardíaca. Apesar dos avanços, a insuficiência cardíaca é a principal causa de mortes (40.000 mortes por ano), tornando-se uma causa contribuinte de mais de 250.000 mortes por ano nos Estados Unidos(2). Em 2012 a IC foi responsável por 26694 dos óbitos registrados pelo Sistema Único de Saúde - Ministério da Saúde (SUS-MS) no Brasil, consumindo 3% do total de recursos utilizados para atender todas as internações realizadas pelo sistema em 2007(3).

A mortalidade da insuficiência cardíaca se mantém excessivamente elevada, sendo imperativo o diagnóstico precoce de pessoas susceptíveis para que se tomem as medidas adequadas de prevenção(4). O impacto é ainda maior nos países em desenvolvimento que passam pela primeira fase epidemiológica do tratamento das síndromes coronarianas agudas, uma vez que as pessoas passaram a ter mais acesso a produtos industrializados e a hábitos de vida não saudáveis, como, por exemplo, tabagismo e sedentarismo. . Além disso, acrescente-se o impacto da doença reumática cardíaca e da doença de chagas(5).

Alavancados pelas novas terapêuticas vigentes e melhor conhecimento fisiopatológico, houve incremento na perspectiva de vida dos pacientes com doença cardíaca que, eventualmente, progredem para sua forma de apresentação clínica mais avançada (estágio D)(2).

Pacientes com insuficiência cardíaca refratária que tenham sido submetidos às intervenções clínicas e cirúrgicas ótimas baseadas nas diretrizes atuais são potenciais candidatos ao transplante cardíaco. Para tal, o paciente precisará passar por uma série de avaliações com o objetivo de analisar sua exequibilidade e risco do transplante. Apesar de já existirem diversas variáveis prognósticas definidas para populações norteamericanas e europeias(6)13/04/2015 09:42:00, ainda não possuímos um painel claro de variáveis

prognósticas que impactam na mortalidade de pacientes submetidos ao transplante cardíaco no Estado do Rio de Janeiro.

1. REFERENCIAL TEORICO

A magnitude do problema da insuficiência cardíaca, não pode ser acessada com precisão. Há uma falta de concordância na definição da prevalência, da incidência e do prognóstico, impedindo estimativas populacionais abrangentes que expressem a nossa realidade(7). Uma parte deste problema está relacionada às diferenças nas definições da doença nos diversos estudos e nos métodos utilizados para essas estimativas. Existem pelo menos seis metodologias para diagnosticar IC baseado nos sintomas e sinais, dentre elas destaca-se a mais aceita, o escore de Framingham(7). Apesar destas definições que podem ser utilizadas, a prevalência da IC e da disfunção de VE aumenta progressivamente com a idade, sendo 25% mais comum em negros. O estudo de Framingham descreveu uma prevalência de oito em 1000 homens de 50 a 59 anos, aumentando de 66 para 1000 em homens de 80 a 89 anos, valores semelhantes foram descritos para mulheres. A prevalência em relação à idade vem aumentando com o passar das décadas.

A IC é a causa mais frequente de internações, por doenças cardiovasculares. A principal faixa etária destas internações se encontra acima de 60 anos, nas quais, mais de 2/3 (69,8%) das hospitalizações foram realizadas, sendo similar a dos países do primeiro mundo. A taxa de mortalidade intra-hospitalar varia com a faixa etária, sendo maior nos idosos e menores de 20 anos. No período de 2000 a 2007, identificou-se a redução no número de hospitalizações por IC com diminuição proporcional entre todas as regiões geográficas do país. Os gastos decorrentes de hospitalizações por IC no SUS no período 2000 até 2007 tiveram aumento de 11,3% e de 64,7% nos gastos unitários por internação. Em 2006 a IC e cardiopatias associadas à IC foram responsáveis por 6,3% dos óbitos, no Estado de São Paulo, sendo o estado mais populoso do Brasil com 41.654.020 de habitantes. O serviço de saúde suplementar no Brasil vem se expandindo e hoje um em cada cinco brasileiros é atendido por este sistema. Os dados sobre atendimentos ambulatoriais e hospitalares por IC, neste cenário encontram-se indisponíveis(3).

No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica, associada à hipertensão arterial(8). Em determinadas regiões geográficas do país e em áreas de baixas condições socioeconômicas, ainda existem formas de IC associadas à doença de Chagas, endomiocardiofibrose e à cardiopatia valvular reumática crônica, etiologias que ainda

predominam em nosso meio. Trata-se de uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca, que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem respostas inadequadas do débito cardíaco e elevações das pressões pulmonares e venosas sistêmicas. Na maioria das formas de IC, a redução do débito cardíaco é responsável pela inapropriada perfusão tecidual (IC com débito cardíaco reduzido). Inicialmente, este comprometimento do débito cardíaco se manifesta durante o exercício, e com a progressão da doença, ocorre à diminuição do esforço, até que seja observada sua redução no repouso.

O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos pode ser decorrente da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos. Nos adultos, em aproximadamente 60% dos casos está associada à disfunção ventricular esquerda sistólica e nos restantes 40% à disfunção diastólica. A IC crônica tem sido classicamente categorizada com base na intensidade de sintomas, sendo estas incluídas em quatro classes propostas pela *New York Heart Association*(9). Estas classes estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do indivíduo. Portanto, esta classificação além de possuir caráter funcional, é também uma maneira de avaliar a qualidade de vida do paciente frente a sua doença(8,10). As quatro classes propostas são:

- *Classe I:* Ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;
- *Classe II:* Sintomas desencadeados por atividades cotidianas;
- *Classe III:* Sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços;
- *Classe IV:* Sintomas em repouso.

Esta categorização tem como base de referência para sua gradação, as atividades cotidianas, podendo variar de um indivíduo para outro. Esta variabilidade confere uma subjetividade a esta medida. Ao estratificarmos os pacientes pela classe funcional, obtemos uma boa correlação com o prognóstico e qualidade de vida, não tendo uma relação com a fração de ejeção. Além do valor prognóstico da classe funcional aferida em avaliação inicial

de pacientes, sua determinação serve para avaliar respostas terapêuticas e contribuir para a determinação do melhor momento para intervenções.

A estratificação de pacientes com IC é uma medida simples, baseada em dados de história. Esta avaliação permite ao profissional de saúde diagnosticar o momento evolutivo da doença em que o paciente se encontra, avaliando a qualidade de vida e prognóstico. Além de estabelecer prioridade e linhas terapêuticas, tal forma de categorização permite a indicação de intervenções predominantemente preventivas (estágios A e B), terapêuticas (estágios C) ou seleção de pacientes para procedimentos especializados e cuidados paliativos (estágio D)(8). Desta forma, temos os seguintes estágios:

- *Estágio A:* Inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- *Estágio B:* Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- *Estágio C:* Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de insuficiência cardíaca.
- *Estágio D:* Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional, e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos.

Um importante instrumento incorporado à avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) é a classificação desta síndrome em estágios. A insuficiência cardíaca pode ser classificada em quatro estágios principais (A, B, C e D), que podem estar direta ou indiretamente associados a diferentes mecanismos etiológicos, além de ter implicações terapêuticas. De A à D mais grave se torna a IC, porém a sobrevida pode ser estimada a partir de marcadores de prognóstico. É de suma importância neste estadiamento observar que o tratamento intenso e preventivo do paciente nos estágios iniciais pode reduzir o número de pacientes com lesão estrutural e subsequentemente, a presença de sinais e sintomas de IC. Uma vez instalada, a disfunção ventricular sistólica usualmente progride, muitas vezes, de maneira imprevisível. A mortalidade nos pacientes com IC ocorre de forma súbita, por progressivas falências de bomba e por outras formas, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, infecções, dentre outras(1). No estudo de Framingham somente 25% dos homens e 38% das mulheres sobreviveram cinco anos após o

diagnóstico de IC, mostrando que essa mortalidade se situou entre quatro a oito vezes mais do que a da população da mesma idade.

A avaliação prognóstica é importante não só para o paciente programar o seu futuro e de seus familiares, como para justificar o grau de investimento segundo a gravidade do caso(11). Assim, em casos mais graves com possibilidade de sobrevida podemos indicar terapias de maior custo como ressincronizadores, desfibriladores, dispositivos mecânicos e transplante cardíaco. Análises multivariadas identificam diversos marcadores prognósticos de sobrevida, e alguns modelos de prognósticos têm sido descritos e validados, tanto na avaliação de transplante cardíaco, como para estabelecer a pior sobrevida em pacientes crônicos. Os principais marcadores de prognósticos identificados na IC crônica estão descritos, mas nenhum modelo utiliza todos eles de maneira sistemática para estimar a sobrevida. Alguns deles como os neuro-hormônios (norepinefrina ou endotelina) não são usados de rotina, pois suas mensurações são complexas, caras e não obtêm qualquer intervenção adicional na terapêutica. Outro marcador frequentemente utilizado é o peptídeo natriurético do tipo B o qual, quando permanece elevado durante uma hospitalização, é um preditor de pior prognóstico, podendo prever re-hospitalização e/ou morte do indivíduo(12). Pacientes que recebem alta hospitalar após terem sido internados com IC descompensada, têm prognóstico reservado tanto para re-hospitalização quanto para óbito.

Dois modelos têm sido utilizados frequentemente para cálculo de previsão de sobrevida em pacientes com IC crônica: O "Heart Failure Survival Score" (13) e o *Seattle Heart Failure Model* (11) que derivou do estudo PRAISE 1(14) e foi validado em cinco estudos prospectivos em IC (ELITE 2(15), Val-HeFTⁱ, UW, RENAISSANCE e IN-CHF). O *Seattle Heart Failure Model* (11) permite estimativa de benefício de medicações e procedimentos terapêuticos. Considera no seu cálculo características clínicas (idade, sexo, classe funcional, peso, fração de ejeção de ventrículo esquerdo, pressão sistólica sistêmica), medicações (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, betabloqueador – Beta, bloqueadores dos receptores de angiotensina, estatina, alopurinol, antagonista da aldosterona, diuréticos com detalhamento dos tipos), laboratório (hemoglobina, linfócitos, ácido úrico, colesterol total, sódio sérico), ressincronização e/ou cardiodesfibrilador. A sobrevida prevista do paciente na situação basal e pós-intervenção podem ser obtidas no *site* do estudo. A função renal não foi considerada um preditor independente neste modelo que incluiu pacientes sob cuidados ambulatoriais. Este escore de sobrevida tem inclusive outras limitações, pois foi

desenvolvido e validado em pacientes de estudos clínicos, observacionais e registros, não devendo ser generalizado para pacientes hospitalizados e com outras comorbidades, como insuficiência renal, cirrose hepática, câncer, demência, dentre outras. Além disso, toda vez que o *status* clínico ou as medicações são modificados, o escore deve ser recalculado. Portanto, sua utilização deste, deve ser pontual, podendo ajudar a estimar a sobrevida dos pacientes com IC e o impacto de cada medicamento adicionado à prescrição. A introdução do BNP neste modelo parece melhorar o seu valor preditivo(16).

O tratamento cirúrgico da IC é uma área de grande desenvolvimento no cenário mundial, e sua indicação deve ser considerada na presença de doenças cirurgicamente corrigíveis na presença de sintomas de IC(17). Fatores que devem ser considerados na indicação adequada é a seleção dos pacientes, suas condições e características pré-operatórias, associado à experiência e capacidade técnica da equipe cirúrgica no procedimento escolhido. Apesar dos avanços no tratamento clínico da IC, o transplante cardíaco continua sendo reconhecido como a melhor modalidade de tratamento cirúrgico para a IC terminal, estágio D, a despeito do procedimento não ter sido testado em estudos randomizados controlados(4)13/04/2015 09:42:00.

Avanços importantes na seleção do receptor, manutenção do doador, novas drogas imunossupressoras, avanços no diagnóstico de rejeição, e experiência no manuseio pós-transplante, se tornaram os pilares principais para a melhoria do sucesso deste procedimento terapêutico. Na prática, o transplante determina um grande impacto no tratamento do paciente com IC refratária ou terminal e os benefícios incluem melhor qualidade de vida, de exercício e maior sobrevida em médio e longo prazo. Resultados do transplante cardíaco foram publicados quando ainda receptores selecionados não utilizavam betabloqueador, terapia de ressincronização ventricular, e cardiodesfibrilador, que exercem impacto positivo na redução de morbidade e mortalidade de pacientes com IC. Este fato poderia possibilitar discussão a respeito do critério de seleção atual para transplante em subgrupos de pacientes menos graves ou em graves não otimizados. No entanto, atualmente a maioria dos pacientes submetidos ao transplante encontram-se otimizados do tratamento clínico ou hospitalizados, dependentes de drogas inotrópicas endovenosas ou de dispositivos de assistência circulatória. A sobrevida em curto prazo após transplante cardíaco é influenciada pela rejeição e infecção, e em longo prazo pela incidência de neoplasia e doença vascular do enxerto.

A taxa de sobrevivência atual após o transplante cardíaco foi avaliada como cerca de 50% em 12 anos pela The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (Registro da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão) (18). Na prática, o transplante determina um grande impacto no tratamento do paciente com IC refratária ou terminal e os benefícios incluem melhor qualidade de vida, de exercício e maior sobrevida em médio e longo prazo. A escassez de doadores limita os transplantes de coração no mundo inteiro, como descrito anteriormente, ressalta a discrepância alarmante entre o número de pacientes com insuficiência cardíaca, que poderiam se beneficiar do transplante (em torno de 25 000) e aqueles que, por sorte, receberam um doador adequado. Esses fatos tornam imperativa a necessidade de restringir a opção de transplante para os pacientes com maior necessidade e que são susceptíveis para obter o máximo benefício de transplantes. Desta forma, a expansão da lista de destinatários para além destes doentes graves requer maior seletividade. Os pacientes candidatos a transplante são aqueles com doença avançada, com sintomas severos e incapacitantes, sem alternativa de tratamento e com alta mortalidade em um ano(18). Deve-se reforçar a necessidade de se ter atenção à remoção de fatores reversíveis ou precipitantes, entre eles, doença coronária passível de tratamento cirúrgico; insuficiência mitral de correção com remodelamento ventricular; correção de defeitos congênitos; como também obedecer aos critérios para implante de desfibriladores e terapia de ressincronização ventricular.

No Brasil, foram realizados, em 2012, 227 transplantes cardíacos, sendo sua necessidade estimada em 1145(3). No Estado do Rio de Janeiro, realizamos, em 2012, 11 transplantes cardíacos, tendo uma lista em espera de, pelo menos, mais 10 pacientes aguardando um órgão. Além disso, possuímos somente dois hospitais realizando transplante cardíaco, o Instituto Nacional de Cardiologia e o Hospital Pró-Cardíaco, já tendo realizado no total 34 transplantes. Sendo um 1 (um) transplante, respectivamente até o momento, nesses últimos três anos(19).

Diversos escores clínicos foram feitos para cirurgia cardíaca geral, porém nenhum para o transplante. A população de pacientes na lista de espera para o transplante tem apresentado gradativamente uma maior complexidade de comorbidades, algumas vezes sobrevivendo com suporte mecânico, normalmente em centros quaternários, necessitando de equipes altamente especializadas nos cuidados pré, peri e pós-operatório. Obter um escore único, que unificasse essa diversidade de informação, poderia agregar valores à tomada de

decisão. Sobre os escores de risco pós-transplante, neste momento somente três estudos o descreveram. O estudo de Segovia(20–23) focou somente a possibilidade de prever a falência primária do órgão utilizando seis variáveis, no entanto, não apresenta referência quanto à sua validação. Hong e colaboradores criou um risco pré-operatório(24), porém este escore incorporava tempo de isquemia, de modo que não poderia ser usado antes da cirurgia. Desta forma, o IMPACT(25,26) seria o único que usa somente características do receptor. A força do escore IMPACT está relacionada à sua facilidade de aplicação na prática do dia a dia. Ele é composto por 50 pontos, que conferem um risco aditivo para cada um que é somado.

2.OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar variáveis prognósticas do receptor pré-transplante relacionadas à sobrevida após o transplante na coorte de pacientes transplantados do coração no período de 2008 a 2013 no INC.

O Objetivo secundário é avaliar a aplicabilidade do uso de um escore de risco pré-operatório para o receptor, validado internacionalmente, como preditor de mortalidade na população estudada.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1-DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional da coorte de pacientes adultos de ambos os sexos transplantados do coração no INC nos anos entre 2008 e 2013 com seguimento até dezembro de 2013. Os dados deste estudo foram coletados retrospectivamente dos formulários pré-transplante e do prontuário médico de todos os pacientes no período do estudo. As variáveis coletadas focaram especificamente nas características exclusivas do receptor, sendo excluídas as variáveis que envolviam relação com doador, relação do doador/receptor e variáveis relacionadas à logística do evento do transplante propriamente dito.

3.2 Descrição das variáveis:

- Idade : Idade do paciente em anos completos no dia em que foram transplantados.
- Índice de massa corporal (IMC): índice de massa corporal (IMC) é determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, em que a massa está em quilogramas e a altura em metros, segundo a descrição do prontuário no dia da internação pré-transplante.
- Uso de betabloqueador (Beta): Variável categórica (sim ou não) se o paciente estava fazendo uso de qualquer beta bloqueador no momento pré-transplante.
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) : Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi diagnosticado como hipertenso pelo avaliador que fez sua internação pré-transplante
- Diabetes Melitus (DM) : Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi diagnosticado como diabético, independente se dependente ou não de insulina, pelo avaliador que fez sua internação pré-transplante.
- Dislipidemia (DLP) : Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi diagnosticado como dislipidêmico pelo avaliador que fez sua internação pré-transplante
- Obesidade: Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi diagnosticado como obeso pelo avaliador que fez sua internação pré-transplante.
- Tabagismo: Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi diagnosticado como tabagista pelo avaliador que fez sua internação pré-transplante.
- Etilismo: Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi diagnosticado como etilista pelo

avaliador que fez sua internação pré-transplante

-Cirurgia prévia: Variável categórica (sim ou não) se o paciente foi submetido a qualquer cirurgia cardíaca antes da sua internação pré-transplante

-Bilirrubina sérica: Bilirrubina sérica em mg/dl aferida na última análise laboratorial que o paciente possuía no arquivo médico pré-transplante.

- Clearance de creatinina: clearance de creatinina calculado segundo a fórmula de Cockcroft Gault descrita por Cockcroft DW and Gault MH (27) ; Calculada da seguinte forma : $(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso em kilograma} / 72 \times \text{creatinina sérica}$. A creatinina sérica em mg/dl aferida na última análise laboratorial que o paciente possuía no arquivo médico pré-transplante.

-Diálise: Variável categórica (sim ou não) descrevendo se o paciente estava fazendo uso de qualquer terapia de substituição renal pré transplante cardíaco.

-Sexo: Variável categórica (masculino ou feminino) segundo informação descrita na identificação do paciente.

-Etiologia da IC : A insuficiência cardíaca foi dividida em três categorias segundo a descritas pelo escore IMPACT :

A. Idiopática: quando a etiologia da IC descrita no prontuário foi miocardiopatia dilatada de origem idiopática.

B. Isquêmica: quando a etiologia da IC descrita no prontuário foi devido à doença isquêmica do coração.

C. Congênita: quando a etiologia da IC descrita no prontuário foi devido a doenças congênitas

D. Outras: quando a etiologia da IC foram outras causas não classificadas anteriormente, como febre reumática, miocardites (viral ou chagas) e/ou pós-parto.

-Infecção recente: Se o paciente estava em tratamento antibiótico no momento pré-transplante para um quadro infeccioso ativo.

-Uso de balão intra-aórtico (BIA) : Se o paciente estava em uso de suporte com balão intra-

aórtico no momento pré-transplante

-Cor: A cor da pele foi determinada pela autoclassificação em uma das categorias propostas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para cor da raça: branca, preta, parda, amarela ou indígena. Posteriormente foi reagrupada em dois grupos brancos (autodeclarados como brancos no prontuário médico) e negro (cor autodeclarada preta ou parda). Não houve pacientes autodeclarados como amarelos ou indígenas.

-Suporte circulatório: Variável categórica (sim ou não) para os pacientes que estavam em uso de dispositivo de oxigenação extracorpórea (ECMO) pré-transplante.

-Dispositivo de assistência ao ventrículo (VAD): Variável categórica (sim ou não) para cada tipo de suporte descrito (contínuo, pulsátil ou heartmate) se o paciente estivesse fazendo uso no pré-transplante.

-Escore IMPACT: As variáveis coletadas foram às específicas do receptor, sendo excluído deste estudo variáveis relacionadas ao doador / receptor ou a instituição, e foi calculado o escore IMPACT. O escore IMPACT é um modelo de 50 pontos relacionados às características do receptor no momento pré-transplante, sendo que cada ponto que o paciente apresenta a mais está relacionado com aumento da mortalidade pós-transplante. Os pontos são distribuídos de forma variada segunda cada variável, conforme a tabela abaixo:

Tabela 1. Matriz de cálculo do escore IMPACT

IMPACT	
Variável	Pontuação
Idade > 60 anos	3
Bilirrubina sérica	
0-0.99	0
1-1.99	1
2-3.99	3
>4	4
Clareance de creatinina	
>50	0
30-49	2
<30	5
Diálise	4
Sexo feminino	3
Etiologia da I.C.	
Idiopática	0
Isquêmica	2
Congênita	5
Outras	1
Infecção recente	3
BIA	3
Ventilação mecânica	5
Raça	
Branco caucasiano	0
Negro	3
Supporte circulatorio	7
VAD	
Pulsátil	3
Contínuo	5
Heartmate II	0
TOTAL	50

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva apresentou na forma de tabelas os dados observados, expressos pela média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo para dados numéricos, e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos e gráficos ilustrativos.

As variáveis foram testadas para normalidade pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilks

Com o objetivo de verificar se existe relação significativa entre as variáveis clínicas e laboratoriais, em estudo, com a mortalidade após cirurgia, foram aplicados os seguintes métodos:

i) para comparação de dados numéricos foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney (não paramétrico);

ii) para comparação de dados categóricos foi aplicado o teste de χ^2 ou exato de Fisher; e

iii) para identificar os preditores independentes para mortalidade foi utilizada a análise de Regressão Logística

A análise de Regressão Logística foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis preditoras sobre a mortalidade após cirurgia. Todas as variáveis explicativas foram incluídas na análise multivariada

Utilizou-se a análise exploratória para determinação da existência de um ponto de corte do escore IMPACT com significância prognóstica desta coorte.

O método de Kaplan Meier foi utilizado para análise de sobrevida. Comparações de curvas de Kaplan Meier foram realizadas pelo método estatístico de *Log-rank*

O critério de determinação de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SAS[®] versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC), respeitando as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº466 de 2012(28). Foi concedida a liberação pelo CEP do termo de consentimento, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo observacional aonde os dados serão extraídos somente dos prontuários dos pacientes(29).

RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DO ESTUDO

Foram incluídos todos os 42 pacientes transplantados neste período da coorte no INC, não houve pacientes excluídos, nem perda de dados destes. A coorte foi composta na maioria por homens (33/42) em classe funcional III (31/42) de cor branca (34/42). A principal etiologia da insuficiência cardíaca foi definida como “outras” (21/42), ou seja, não eram doenças isquêmicas ou idiopáticas. Sobre os fatores de risco tradicional, teve-se uma população com baixa prevalência de hipertensão (9/42), diabetes (5/42), dislipidemia (10/42), obesos (12/42), tabagista (12/42) ou que apresentavam cirurgia cardíaca prévia (8/42). Esta coorte apresenta um índice de massa corporal médio de 23, um clearance de creatinina médio de 60, a bilirrubina total média de 2,23 e a média do escore IMPACT foi de 4,48. A sobrevida média destes pacientes avaliados no estudo foi de 635 dias, havendo 19 óbitos no período estudado. A tabela 2.1 fornece à média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo das variáveis numéricas e a tabela 2.2 fornece a frequência (n) e o percentual (%) das variáveis categóricas na população.

Tabela 2.1. Descritiva geral das variáveis numéricas.

Variável	n	média	DP	mediana	mínimo	Máximo
Idade (anos)	42	46,6	9,6	47	20	62
IMC (kg/m ²)	42	23,0	3,6	22,5	14,4	32
Clearance creatinina	42	60,0	23,1	55,6	30,2	127,2
Bt	42	2,23	1,96	1,49	0,5	10,6
Score IMPACT (pontos)	42	4,48	2,44	4	1	10
Sobrevida (dias)	42	635,5	676,0	360,5	1	2293
DP: desvio padrão						

Tabela 2.2. Descritiva geral das variáveis categóricas.

Variável	categoria	n	%
Sexo	masculino	33	78,6
	feminino	9	21,4
Etiologia	idiopática	13	31,0
	Isquêmica	8	19,0
	outras	21	50,0
Óbito	sim	19	45,2
	não	23	54,8
CF (i)	CF II	1	2,4
	CF III	31	73,8
	CF IV	10	23,8
Cor	branco	34	81,0
	negro	8	19,0
Beta (i)	sim	36	87,8
	não	5	12,2
HAS	sim	9	21,4
	não	33	78,6
DM	sim	5	11,9
	não	37	88,1
Dislipidemia	sim	10	23,8
	não	32	76,2
Obesidade	sim	2	4,8
	não	40	95,2
Tabagismo	sim	9	23,1
	não	30	76,9
Etilismo	sim	8	20,0
	não	32	80,0
Cirurgia prévia	sim	8	19,0
	não	34	81,0

6.2 ANALISE UNIVARIADA - Associação entre as variáveis clínicas, laboratoriais e Score IMPACT com a mortalidade pós-cirurgia

Associação com as variáveis numéricas

Não foi observada qualquer significância estatística em nenhuma variável numérica em relação à mortalidade pós-operatória. A tabela 3.1 fornece a média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) das variáveis numéricas clínicas e laboratoriais segundo a evolução (óbito e vivo) e o correspondente nível descritivo (*p valor*) do teste *t* de Student para amostras independentes (idade e IMC) ou de Mann-Whitney (clearance Cr, Bt e Score IMPACT).

Tabela 3.1. Variáveis numéricas clínicas, laboratoriais e Score IMPACT segundo a evolução Pós-cirurgia.

Variável	óbito (n = 19)		vivo (n = 23)		<i>p valor</i> <i>a</i>
Idade (anos) - <i>média</i> \pm <i>DP</i>	47,5 \pm 8,8		45,9 \pm 10,4		0,61
IMC (kg/m ²) - <i>média</i> \pm <i>DP</i>	23,7 \pm 3,4		22,4 \pm 3,6		0,25
Clearance Cr - <i>mediana (min - máx)</i>	52,8	30,2 - 112,2	59,9	33 - 127,2	0,059
Bt - <i>mediana (min - máx)</i>	1,9	0,5 - 10,6	1,4	0,5 - 4,6	0,059
Score Impact - <i>mediana (min - máx)</i>	4	1 - 10	4	1 - 6	0,23
Sobrevida (dias) - <i>mediana (min - máx)</i>	48	1 - 862	893	159 - 2293	
DP: desvio padrão					
^a teste <i>t</i> de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney.					

Associação com as variáveis categóricas

Assim como em relação às variáveis numéricas, não foi observada qualquer relação estatisticamente significativa em relação às variáveis categóricas e à mortalidade pós-operatória. A tabela 3.2 fornece a frequência (n) e o percentual (%) das variáveis categóricas clínicas, de comorbidades e fatores de risco segundo a evolução (óbito e vivo) e o correspondente nível descritivo (*p valor*) do teste exato de Fisher.

Tabela 3.2. Variáveis categóricas clínicas, de comorbidades e fatores de risco segundo a evolução pós-cirurgia.

Variável	categoria	óbito		vivo		<i>p</i> valor ^a
		n	%	n	%	
Sexo	masculino	14	73,7	19	82,6	0,37
	feminino	5	26,3	4	17,4	
Etiologia	idiopática	6	31,6	7	30,4	0,46
	isquêmica	2	10,5	6	26,1	
	outras	11	57,9	10	43,5	
CF (i)	CF III	14	73,7	17	77,3	0,53
	CF IV	5	26,3	5	22,7	
Cor	branco	13	68,4	21	91,3	0,068
	negro	6	31,6	2	8,7	
Beta (i)	sim	18	94,7	18	81,8	0,22
	não	1	5,3	4	18,2	
HAS	sim	4	21,1	5	21,7	0,62
	não	15	79,0	18	78,3	
DM	sim	3	15,8	2	8,7	0,40
	não	16	84,2	21	91,3	
Dislipidemia	sim	4	21,1	6	26,1	0,49
	não	15	79,0	17	73,9	
Obesidade	sim	1	5,3	1	4,4	0,70
	não	18	94,7	22	95,7	
Tabagismo	sim	2	12,5	7	30,4	0,18
	não	14	87,5	16	69,6	
Etilismo	sim	3	17,7	5	21,7	0,54
	não	14	82,4	18	78,3	
Cirurgia prévia	sim	4	21,1	4	17,4	0,53
	não	15	79,0	19	82,6	

^a teste de χ^2 ou exato de Fisher.

* para fins analíticos, desconsiderou-se a classe funcional II com apenas um caso

6.3. Análise exploratória do score IMPACT

A análise de Regressão Logística foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis preditoras sobre a mortalidade pós-cirurgia. As variáveis explicativas consideradas foram todas as da análise univariada. O processo de seleção das variáveis foi o de *stepwise forward*, em nível de 5%, o qual seleciona o menor subgrupo de variáveis independentes que melhor explica (ou prediz) a mortalidade pós-cirurgia. Realizamos esta análise, e, apesar de na análise univariada não ter sido apontada qualquer variável relacionada com a mortalidade de forma significativa, foram feitos os cálculos de todas as variáveis na análise multivariada, o que também não mostrou qualquer significância estatística. Nesta população, o score IMPACT apresenta uma distribuição normal (gráfico 1), segundo visto no gráfico 4, tendo um valor médio de 4,5 +/-2,4; mediana de 4 e amplitude de 1 a 10. Conforme explicado anteriormente, devido ao fato de não termos observado qualquer significância estatística do score IMPACT, avaliamos ponto a ponto se algum valor de corte, transformando-se este dado em uma variável categórica, estaria relacionado de forma significativa com a mortalidade nessa população. Observou-se que o subgrupo que morreu apresentou Score IMPACT ≥ 6 pontos (42,1%) significativamente ($p = 0,014$) maior que subgrupo que viveu (8,7%), conforme ilustra o gráfico 1. Sendo assim, foi realizada a Regressão Logística incluindo o Score IMPACT categorizado (≥ 6 pontos) e observou-se que apenas o Score IMPACT ≥ 6 ($p = 0,020$) foi preditor independente para mortalidade pós-cirurgia (tabela 4.1). As demais variáveis não apresentaram qualquer contribuição independente significativa, em nível de 5%, em presença do Score IMPACT ≥ 6 .

Gráfico 1. Distribuição do Score IMPACT na amostra em estudo.

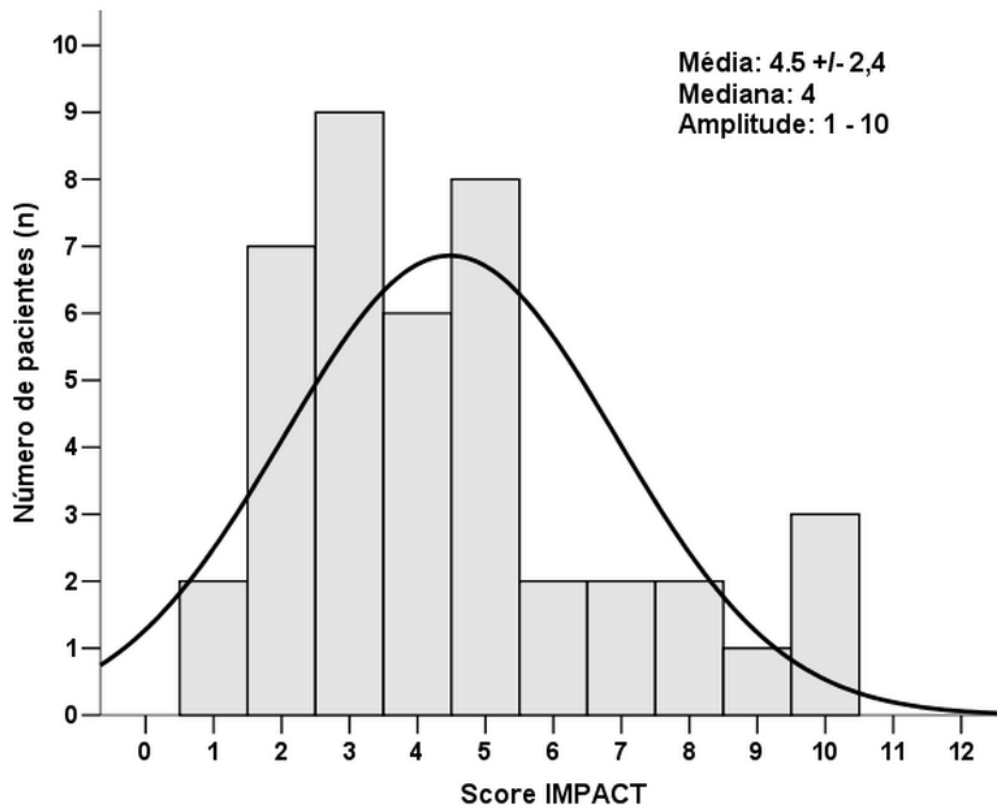


Tabela 4.1. Regressão Logística para a mortalidade após cirurgia com Score IMPACT ≥ 6 .

Variável significativa	coeficiente	EP	p valor	RR	IC de 95%
1 Score IMPACT ≥ 6 pontos	2,0329	0,8738	0,020	7,64	1,38 - 42,3
Constante	-0,6466	0,3722	0,082		

EP: erro padrão do coeficiente

RR: risco relativo; IC de 95%: intervalo de confiança de 95% para o risco relativo.

6. 4 CURVA DE SOBREVIDA SEGUNDO KAPLAN-MEIER

A sobrevida geral desta população foi de 50% em 900 dias. O gráfico 2 ilustra a curva de sobrevida, segundo o método de Kaplan-Meier, na amostra geral. Ao analisar a sobrevida da população estratificada pelo Score IMPACT ≥ 6 pontos, observaram-se significância estatística em relação à curva de sobrevida. No gráfico 3, as curvas da população com escore >6 e <6 foram comparadas pela estatística de *log-rank*, que mostrou diferença significativa na sobrevida entre os dois subgrupos de Score IMPACT ($p = 0,004$).

Gráfico 2. Curva de sobrevida na amostra geral.

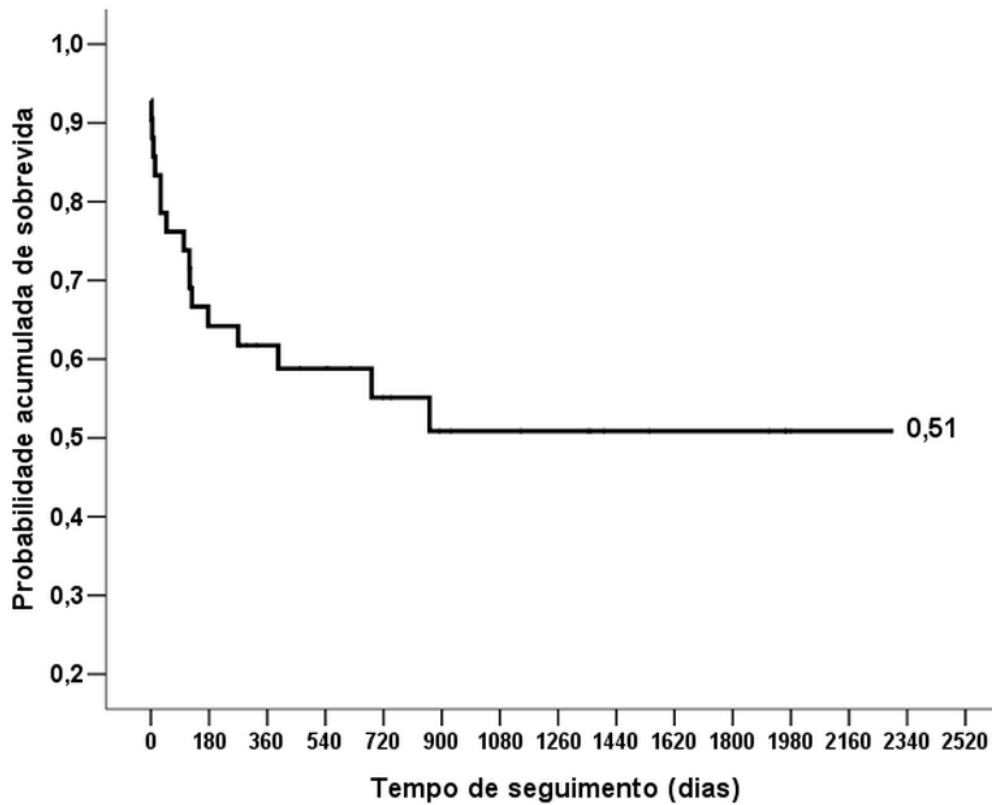
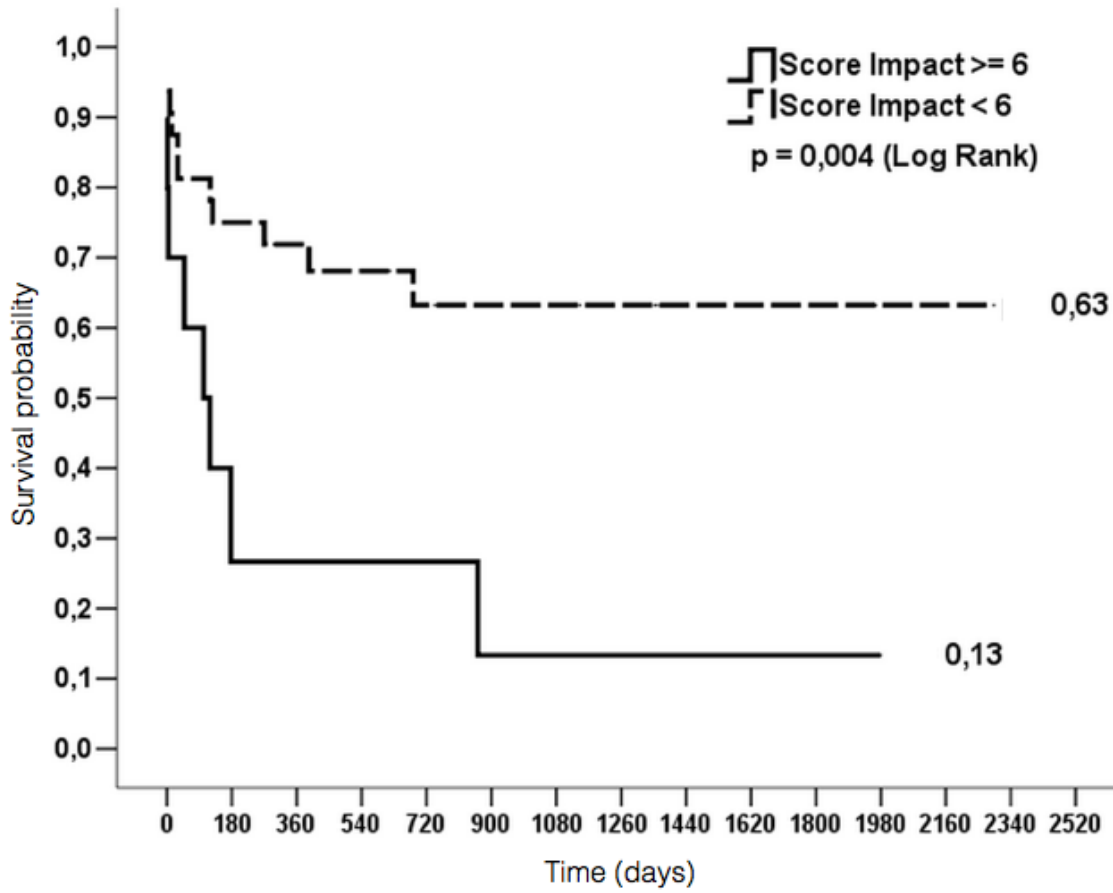


Gráfico 3. Curva de sobrevida estratificada por Score IMPACT .



A tabela 4 fornece a probabilidade acumulada de sobrevida segundo o tempo de ocorrência do evento estratificada pelo Score IMPACT (≤ 6 e > 6 pontos).

Tabela 4. Probabilidade acumulada de sobrevida por faixa do Score IMPACT.

Score IMPACT \geq 6			Score IMPACT $<$ 6		
Tempo (dias)	Sobrevida* \pm EP		Tempo (dias)	Sobrevida* \pm EP	
1	0,90	\pm 0,09	1	0,94	0,04
2	0,80	\pm 0,13	8	0,91	0,05
4	0,70	\pm 0,14	13	0,88	0,06
48	0,60	\pm 0,15	30	0,81	0,07
102	0,50	\pm 0,16	120	0,78	0,07
119	0,40	\pm 0,15	127	0,75	0,08
177	0,27	\pm 0,15	270	0,72	0,08
862	0,13	\pm 0,12	394	0,68	0,08
			683	0,63	0,09

* Probabilidade acumulada de sobrevida até o tempo de ocorrência do evento (em dias).

EP: erro padrão da probabilidade acumulada.

Por exemplo:

- para um ano de sobrevida, observaram-se no subgrupo com Score IMPACT \geq 6 pontos uma probabilidade de 0,27 (27%) e no subgrupo com Score IMPACT $<$ 6 pontos uma probabilidade de 0,72 (72%).

- para dois anos de sobrevida, observaram-se no subgrupo com Score IMPACT \geq 6 pontos uma probabilidade de 0,27 (27%) e no subgrupo com Score IMPACT $<$ 6 pontos uma probabilidade de 0,63 (63%).

7. DISCUSSÃO

O transplante cardíaco está inserido na realidade que envolve altos custos para a nossa sociedade associado a uma limitação de doadores. Esse cenário impede o transplante de ser usado como uma solução para todos os pacientes com insuficiência cardíaca refratária. A identificação dos fatores de risco relacionado à mortalidade pós-transplante são essenciais neste contexto para justificar à sociedade, aos pacientes e às fontes pagadoras, a alocação destes recursos. Apesar de sabermos que características do doador e da instituição influenciam nestes resultados, considerável atenção tem sido destacada à seleção dos pacientes (26,30).

Na população dos 42 pacientes transplantados no INC neste período, observou-se que não existe qualquer diferença significativa, em nível de 5% nas variáveis analisadas (variáveis clínicas, laboratoriais e no Score IMPACT) segundo a análise univariada. Podemos dizer que existe uma tendência do subgrupo que não sobreviveu ao apresentar Clearance Cr ($p = 0,059$) menor e Bt ($p = 0,059$) maior que o grupo que viveu pós-cirurgia. Outra tendência seria do subgrupo que não sobreviveu ao apresentar proporção de negros ($p = 0,068$) maior que o grupo que sobreviveu no período pós-cirurgia. Estes resultados são diferentes dos descritos na publicação de 2011 da ISHLT⁽¹⁵⁾, provavelmente devido ao tamanho da nossa população que não permitiu diferenciar de forma significativa tais fatores. Além disso, há descrição de fatores de risco adicionais como diálise ou suporte mecânico, fato este que não pode ser analisado na nossa população, uma vez que não foram utilizados tais métodos no período do estudo nesses pacientes.

Apesar de tais resultados, o escore IMPACT ainda poderia ser usado para diferenciar o risco de morte. Como o escore IMPACT apresenta uma distribuição normal nesta população, testou a hipótese de forma exploratória, ponto a ponto, se existiria um corte que expressasse de forma estatisticamente significativa à mortalidade pós-operatória. Observou-se que o subgrupo, o qual faleceu, apresentou Score IMPACT ≥ 6 pontos (42,1%) significativamente ($p = 0,014$) maior que subgrupo que viveu (8,7%), conforme ilustra o gráfico 1. Sendo assim, foi refeita a Regressão Logística incluindo o Score IMPACT categorizado (≥ 6 pontos) e observou-se que apenas o Score IMPACT ≥ 6 ($p = 0,020$) foi preditor independente para mortalidade pós-cirurgia (tabela 4.2). As demais variáveis não apresentaram contribuição independente significativa, em nível de 5%, em presença do Score IMPACT ≥ 6 . Os gráficos 2 e 3 ilustram a curva de sobrevida, segundo o método de Kaplan-

Meier, na amostra geral e estratificada pelo Score IMPACT ≥ 6 pontos, respectivamente. As curvas foram comparadas pela estatística de log-rank, que mostrou diferença significativa na sobrevida entre os dois subgrupos de Score IMPACT ($p = 0,004$). Logo, o escore IMPACT >6 estaria relacionado com a mortalidade pós-operatório e com a sobrevida de forma significativa(31).

Em relação à literatura, no estudo original deste escore, a média descrita foi de 6,1 variando de zero a 33(25), enquanto que nossa população apresentou uma média de 4,5, variando de 1 a 10. Os pacientes que apresentaram escore IMPACT de seis ou mais tiveram uma mortalidade, em nossa população, de mais de 79% no primeiro ano pós-transplante. Assim, podemos sugerir esse escore como ponto de corte da exequibilidade deste procedimento. Além disso, sabemos pelos estudos da população de origem do escore IMPACT, que cada ponto a mais deste escore está relacionado com uma maior mortalidade (26). Tais números indicam que estamos transplantando pacientes com menos critérios de gravidade em relação à literatura. No estudo de validação do escore IMPACT, como este apresentava uma amostra maior que a nossa, eles conseguiram diferenciar esta através de estratos de forma estatisticamente significativa, além de propor um ponto de corte de exequibilidade cirúrgica em 14 pontos no escore IMPACT. Esse ponto de corte mais elevado indica a diferença da população estudada e o ambiente em que foi feito o estudo. Além disso, nosso programa tem ainda em torno de cinco anos, o que pode sugerir ainda estar numa curva de aprendizado, fato que não conseguimos demonstrar nesse estudo. Outro ponto importante relacionado a tal mortalidade é o volume de procedimentos realizados pelo centro. Nosso serviço faz em torno de 10 procedimentos/ano, o que pela literatura está relacionado com uma maior mortalidade pós-procedimento.

Atualmente, o sistema de alocação na lista de transplante cardíaco no Brasil está baseado em duas possibilidades, a saber: tempo na fila e estados de urgência(32), e, com a inclusão de um escore de risco relacionado a fatores do receptor, esse cenário poderá ser alterado. Os pacientes considerados como de urgência, são priorizados em detrimento dos demais, o que também é a realidade em diversos lugares do mundo. Têm-se listas de espera prolongadas, sendo a maioria dos pacientes transplantados àqueles em estado de urgência(33,34). Como consequência, poderemos selecionar somente pacientes mais graves com menor chance de obter melhores resultados nestes procedimentos. Na prática, talvez, não estejamos utilizando de forma otimizada recursos escassos. Sistemas com recursos limitados

necessitam de uma seleção criteriosa de seu uso diferente de uma escala temporal e critérios de urgência, muitas vezes não comparáveis entre si. Por isso, o uso de escores padronizados nos diversos centros envolvidos em cada programa de transplante estaria garantindo a alocação de forma ética e otimizada. O uso de um único escore poderia padronizar a qualificação do receptor, indicando também que centros com maior volume apresentariam resultados melhores para pacientes com riscos maiores. Outro tópico importante é o uso de um escore de risco como potencial ajuda de modo a tornar as discussões junto às famílias de forma mais objetiva. Por exemplo, mostrar para estes os riscos para o paciente em um cenário de transplante ou em um cenário de não transplante, ou comparar a possibilidade do transplante com a implantação de um suporte mecânico, bem como com uma terapia medicamentosa. Além disso, o uso do escore poderia ajudar na alocação de órgãos marginais e também servirá de maneira útil em uma conjuntura na qual há o aumento das indicações de suporte mecânico como terapia de destino.

Nesse contexto de alta complexidade, estamos frente a uma tomada de decisão que necessita de uma análise formal do quadro⁽³⁵⁾. Essa decisão é diferente de uma decisão programada, as quais são utilizadas largamente em situações simples em que há frequente repetição e poucas alternativas a considerar, ou de uma decisão instintiva, aquela em que decidimos automaticamente, mesmo não dispondo de uma experiência prévia, baseada na repetição da mesma decisão. Porém, nesse caso do transplante cardíaco, como o médico está à frente de uma série de fatores que são difíceis de serem comparados, acaba-se tomando uma decisão com maior fundamento instintivo, ou seja, decisão baseada em suas experiências prévias. Isso ocorre por diversos fatores, dentre eles a urgência da tomada de decisão, a dificuldade de comparação, como dito anteriormente, e por se tratar de uma decisão descentralizada que repousa por fim sobre o chefe da equipe de transplante. Ao incorporarmos na lista única de transplante cardíaco a alocação dos pacientes segundo seu escore IMPACT, estaríamos simplificando a tomada de decisão. Nessa nova circunstância, teremos uma ordem dos pacientes segundo seu risco de morte após o transplante, além da informação de qual paciente o risco do procedimento o torna proibitivo. Sabemos que algumas vezes devido a diversos problemas logísticos acabamos tendo um órgão marginal ou subótimo para o transplante. Nesse caso, poderíamos, por exemplo, não descartar o órgão e avaliar o implante como terapia de compaixão em pacientes com alto risco de mortalidade. Ao realizar esses tipos de alinhamentos, estaremos oferecendo eticamente parâmetros objetivos de órgãos

viáveis para os pacientes mais viáveis e, para os pacientes fora de possibilidades, estaremos oferecendo ainda alguma chance de sobrevivência. Essa mudança no paradigma de alocação tornaria o processo de tomada de decisão uma decisão programada, pois o tornaria simples, segundo a análise de um único parâmetro de gravidade fornecido pelo escore, diminuindo a interferência da análise intuitiva dos diversos fatores independentes da mortalidade dessa população. Essa lógica já é feita no caso do transplante hepático. Nesses casos, os pacientes são alocados na lista única de transplante segundo a escala MELD (Model End-Stage Liver Disease)(36). Desta forma, na existência de um órgão, os pacientes são transplantados segundo seu risco de mortalidade e esse modelo é regulamentado pelas leis vigentes no Brasil.

Uma das limitações deste estudo é o número pequeno de participantes, apesar de termos incluídos todos os pacientes transplantados no INC, nosso centro ainda realiza em torno de 10 transplantes/ano(37). O fato de ser um estudo de um único centro representa também uma limitação nesse caso. Uma amostra dos diversos centros que realizam transplante será mais emblemática da realidade brasileira, permitindo resultados mais robustos. Outra limitação deste estudo foi que algumas características de base como diabetes, hipertensão e infecções recentes ficaram baseadas na opinião do clínico que descreveu o relatório pré-transplante, de modo que não temos certeza dos critérios utilizados. Outro ponto importante foi a não inclusão da resistência vascular pulmonar(38) e o painel de reatividade de anticorpos(39) como fatores de risco na análise, estas duas variáveis são sabidamente relacionadas à mortalidade em outros estudos(40). Porém, como eles não fizeram parte das variáveis do escore IMPACT não as incluímos em nossa análise.

Desta forma, acreditamos ser viável, após estudos com uma amostra maior, a implementação do escore IMPACT como critério de alocação dos pacientes candidatos a transplante cardíaco(31). A lista única seria atualizada a cada momento, baseada no risco pós-transplante de cada paciente candidato, de tal modo que no momento da existência de um doador, teríamos uma ordem de prioridade de forma comparável e reproduzível. Isto significa dizer que, com uma lista frequentemente atualizada, estaremos a frente de uma real fotografia dos nossos pacientes. Caso isso seja seguido de forma sistemática, estaremos realmente contemplando a dinamicidade destes complexos pacientes candidatos ao transplante cardíaco. Observamos, nesse contexto, a magnitude da complexidade da gestão em saúde, o que torna premente integrar na sua tomada de decisão as melhores opções para o paciente, evitando o dano a este indivíduo, além do uso dos recursos limitados e os custos impostos a toda

sociedade. Mais estudos, porém, serão necessários para avaliar a eficiência e a eficácia dessa mudança de paradigma após a implementação, caso esta ocorra. Nesse sentido, como perspectiva futura, um estudo que avalie a incorporação de um modelo baseado no risco de morte sem o transplante, como o Seattle, associado a um escore de morte pós-transplante com o IMPACT, poderá ajudar ainda mais este sistema complexo(33).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDonagh T, Gardner R, Clark A, Dargie H. Oxford Textbook of Heart Failure. USA: Oxford University Press; 2011.
2. Dunlay SM, Pereira NL, Kushwaha SS. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2014 May;89(5):662–76.
3. Ministério da Saúde. DataSUS [Internet]. 2012 [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=04>
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1977–2016.
5. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1–20.
6. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012 Aug;14(8):803–69.
7. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A – 13A.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Sep;101(3 Suppl 3):1–95.
9. Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med.* 1972 May;129(5):836.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 11;61(23):e179–347.
11. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1424–33.
12. Arad M, Elazar E, Shotan A, Klein R, Rabinowitz B. Brain and atrial natriuretic peptides in patients with ischemic heart disease with and without heart failure. *Cardiology.* 1996 Feb;87(1):12–7.
13. Zugck C, Krüger C, Kell R, Körber S, Schellberg D, Kübler W, et al. Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *Eur J Heart Fail.* 2001 Oct;3(5):577–85.
14. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberg GW, et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 1;82(7):881–7.

15. Berry C, Norrie J, McMurray JJ. Are angiotensin II receptor blockers more efficacious than placebo in heart failure? Implications of ELITE-2. Evaluation of Losartan In The Elderly. *Am J Cardiol.* 2001 Mar 1;87(5):606–7, A9.
16. Levy WC, Aaronson KD, Dardas TF, Williams P, Haythe J, Mancini D. Prognostic impact of the addition of peak oxygen consumption to the Seattle Heart Failure Model in a transplant referral population. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2012 Aug;31(8):817–24.
17. Morgan J, Naka Y. *Surgical Treatment for Advanced Heart Failure.* New York: Springer; 2013.
18. Allen MD, Fishbein DP, McBride M, Ellison M, Daily OP. Who gets a heart? Rationing and rationalizing in heart transplantation. *West J Med.* 1997 May;166(5):326–36.
19. Registro Brasileiro de Transplante [Internet]. Associação Brasileira de Transplante de Orgãos; [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=557&c=1066>
20. Delgado JF, Crespo-Leiro MG, Gómez-Sánchez MA, Paniagua MJ, González-Vílchez F, Vázquez de Prada JA, et al. Risk factors associated with moderate-to-severe renal dysfunction among heart transplant patients: results from the CAPRI study. *Clin Transplant.* 2010 Oct;24(5):E194–200.
21. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, González-Vílchez F, et al. Spanish registry on heart transplantation. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2011). *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2012 Nov;65(11):1030–8.
22. Jaramillo N, Segovia J, Gómez-Bueno M, García-Cosío D, Castedo E, Serrano S, et al. Characteristics of patients with survival longer than 20 years following heart transplantation. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2013 Oct;66(10):797–802.
23. Segovia J, Pulpón LA, Sanmartín M, Tejero C, Serrano S, Burgos R, et al. Primary graft failure in heart transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc.* 1998 Aug;30(5):1932.
24. Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2011 Aug;92(2):520–7; discussion 527.
25. Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George TJ, Russell SD, Shah AS, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg.* 2011 Sep;92(3):914–21; discussion 921–2.
26. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2013 May;32(5):492–8.
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
28. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO N° 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. [Internet]. [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
29. vasconcellos monica moura de. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP. 2013.
30. Larsen RL, Canter CE, Naftel DC, Tressler M, Rosenthal DN, Blume ED, et al. The Impact of Heart Failure Severity at Time of Listing for Cardiac Transplantation on Survival in Pediatric Cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2011 Jul;30(7):755–60.

31. Baumworcel L. FEASIBILITY ANALYSIS OF CHANGING THE DECISION-MAKING IN HEALTH MANAGEMENT WITH SCARCE RESOURCES. *Business and Management Review. SPECIAL ISSUE – V|4|N|3*. Available online at <http://www.businessjournalz.org/bmr>; 2014 Dec;
32. Ministério da Saúde. LEGISLAÇÃO SOBRE O SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES [Internet]. 2001 [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/legislacao.htm>
33. Smits JM, de Vries E, De Pauw M, Zuckermann A, Rahmel A, Meiser B, et al. Is it time for a cardiac allocation score? First results from the Eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2013 Sep;32(9):873–80.
34. Smits JM. Actual situation in Eurotransplant regarding high urgent heart transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Oct;42(4):609–11.
35. Nascimento D. Tomada de decisão e inteligência [Internet]. 2005 [cited 2015 Nov 1]. Available from: www.istoeamazonia.com.br/index2.php?option=com_content%do_pdf=1&id=187
36. Boin I de FSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. [The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term]. *Arq Gastroenterol*. 2008 Dec;45(4):275–83.
37. Smith DB, Larsson JL. The impact of learning on cost: the case of heart transplantation. *Hosp Health Serv Adm*. 1989;34(1):85–97.
38. Wozniak CJ, Baird BC, Stehlik J, Drakos SG, Bull DA, Patel AN, et al. Improved survival in heart transplant patients living at high altitude. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;143(3):735–41.e1.
39. Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, Oyer PE, Robbins RC, Mallidi HR. Heart transplant graft survival is improved after a reduction in panel reactive antibody activity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Feb;145(2):555–64; discussion 564–5.
40. Morris AA, Cole RT, Veledar E, Bellam N, Laskar SR, Smith AL, et al. Influence of race/ethnic differences in pre-transplantation panel reactive antibody on outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 17;62(24):2308–15.

9. ANEXOS



Anexo 1: Parecer consubstanciado do CEP INC

ⁱ ANAND, Inder S. *et al*, Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), **Circulation**, v. 107, n. 9, p. 1278–1283, 2003.