

GABRIEL BARROS AULICINO

Análise dos fatores de risco de pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua influência em desfechos clínicos após transplante

São Paulo  
2024

GABRIEL BARROS AULICINO

Análise dos fatores de risco de pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua influência em desfechos clínicos após transplante

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São para  
obtenção do título de Doutor em Ciências  
Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

São Paulo  
2024

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aulicino, Gabriel Barros

Análise dos fatores de risco de pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua influência em desfechos clínicos após transplante / Gabriel Barros Aulicino; Fernando Bacal, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Transplante de coração 2.Prognóstico 3.Insuficiência cardíaca sistólica 4.Choque cardiogênico 5.Cardiomiopatia  
I.Bacal, Fernando, orient. II.Título

USP/FM/DBD-198/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

## **Dedicatória**

*Aos meus pais, **Thomas Michael Lanz e Glorialuz de Oliveira Barros Lanz** que me apoiam sempre, concluir este trabalho só foi possível tendo como base os valores e princípios que me ensinaram.*

*Aos meus irmãos **Rafael Barros Aulicino e Vicente Aulicino Neto** por sua constante torcida, apoio e amizade.*

*Á minha esposa **Rutileia Correia dos Santos Aulicino** por seu apoio, carinho, companheirismo e cumplicidade, mas principalmente por seu amor incondicional, que me deu força para vencer mais uma etapa em minha vida.*

## ***Agradecimentos***

Ao meu orientador e amigo, **Prof. Dr. Fernando Bacal**, pelo seu apoio incondicional e incentivo que possibilitaram terminar o projeto, bem como ao exemplo que nos deixa todos os dias como pessoa e como brilhante profissional que vem inspirando gerações de alunos na prática da medicina, a mais bela profissão.

À **Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga** que apesar de seus inúmeros compromissos e afazeres contribuiu em todas as etapas de nosso trabalho, sempre com incansável apoio para elaboração e revisão do projeto.

A equipe de assistentes e enfermeiros da Unidade de Transplante, **Dra Iascara C. Wosniak, Dr Sandrigo Mangini, Dra Monica S. Avila, Dr. Luis Fernando B. C. Seguro** pelo apoio, amizade e contribuição na elaboração do projeto.

Às secretárias **Silmara e Fátima** pelo constante apoio e torcida.

À equipe de enfermagem, especialmente às enfermeiras Jaqueline Leite, Fernanda Barone e Luciana Akatsu bem como às demais enfermeiras do Núcleo de Transplantes por sua ajuda na coleta de exames dos pacientes, pelo apoio e amizade.

Ao Laboratório de imunologia (Divisão de Bioengenharia) do InCor, em especial ao **Prof. Dr. Hélcio Rodrigues** por sua contribuição no desenvolvimento da parte do projeto que englobou a área de imunologia e rejeição do enxerto.

Aos membros participantes da minha banca de qualificação, **Dr. Fabio Antonio Gaiotto, Dra. Filomena Regina Gallas e Dr. Múcio Tavares pelas** valiosas sugestões que contribuíram para a finalização desta tese.

À Comissão de Pós-graduação e a **Sra. Luana Guedes dos Santos, Sra. Mônica Souto da Silva, Sr. Sidnei da Silva, Sra. Cintia Rodrigues Gomes e Sra. Valdecira Barbosa Ferreira** pela incansável dedicação e orientação

**SUMÁRIO**

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS 9**

**LISTA DE SÍMBOLOS 11**

**LISTA DE TABELAS 12**

**LISTA DE FIGURAS 13**

**LISTA DE GRÁFICOS 14**

**RESUMO 15**

**ABSTRACT 16**

**1 INTRODUÇÃO**

**1.1 Insuficiência Cardíaca 17**

1.1.1 Conceito 17

1.1.2 Incidência Global 18

**1.2 Insuficiência Cardíaca Avançada 21**

1.2.1 Evolução Hemodinâmica 22

**1.3 Transplante Cardíaco 23**

1.3.1 Prognóstico no Transplante Cardíaco 24

**2 Justificativa 33**

**3 Objetivos 33**

3.1 Primário 33

3.2 Secundários 34

**4 Casuística e Métodos 34**

4.1 Desenho e população do estudo 34

4.2 Análise estatística 36

**5 Resultados 38**

5.1 População 38

5.2 Escore de risco 42

**6 Discussão 47**

**7 Limitações do estudo 51**

**8 Conclusões 52**

**9 Referências 52**

## ***Lista de Abreviaturas***

### **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

HCFMUSP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo

IC insuficiência cardíaca

TC Transplante Cardíaco

InCor Instituto do Coração

NT-ProBNP fração N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B

NYHA *New York Heart Association*

HR *Hazard Ratio*

ROC *Receiver-operator-characteristic*

IC95% intervalo de confiança 95%

AUC Área sob Curva ROC

USP Universidade de São Paulo

VD ventrículo direito

VE ventrículo esquerdo

WHO World Health Organization

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ADHERE Acute decompensated Heart Failure Registry

DAV Dispositivo de Assistência Ventricular

BIA Balão Intra-aórtico

MCS Suporte Circulatório Mecânico

ICFEr Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

MELD Model for End-Stage Liver Disease

INR International Normalized Ratio

FPE Falência Primária do Enxerto

ECMO Venó-Arterial (VA) Extracorporeal membrane oxygenation

## *Lista de Símbolos*

### **LISTA DE SÍMBOLOS**

g/dl gramas por decilitro

kg quilograma

m metros

ml mililitros

mEq/L mEq por litro

mg/dl miligrama por decilitro

mg/L miligrama por litro

ml/min mililitros por minuto

mmHg milímetros de mercúrio

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  microgramas por quilo por minuto

p significância estatística

$\geq$  maior ou igual  $\leq$  menor ou igual

= igual

$\pm$  mais ou menos

## ***Lista de Tabelas***

### **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** - Características basais dos pacientes e doadores (Análise Univariada) **40**

**Tabela 2** - Condição Clínica no dia do Transplante Cardíaco (Análise Univariada) **41**

**Tabela 3** - Variáveis associadas a sobrevida em 1 ano (Análise Multivariada) **45**

**Tabela 4** - Resultados de discriminação e calibração da classificação de risco com base no modelo final **46**

**Tabela 3 A** - Características dos Doadores (Análise Univariada) **62**

**Tabela 5** - Principais causas de óbito no primeiro ano **63**

**Tabela 6** - Rejeição e Reativação de Chagas no primeiro (Análise Univariada) **64**

**LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** - Prevalência de doença cardiovascular por sexo e idade **18**

**Figura 2** - Prevalência de insuficiência cardíaca por sexo e idade **19**

**Figura 3** - Prevalência norte americana de IC, atual e projetada (milhões de pessoas/década) **20**

**Figura 4** - Curvas de sobrevida após TC por grau de urgência **27**

**Figura 5** - Incidência de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a transplante cardíaco de urgência **30**

**Figura 6** – Fluxograma do Estudo **35**

## ***Lista de Gráficos***

### **LISTA DE GRÁFICOS**

**Gráfico 1** - Sobrevida Global dos pacientes Transplantados **43**

**Gráfico 2** - Curvas de sobrevivência estratificadas por grupos de risco baseados na pontuação do escore **44**

**Gráfico 3** - Distribuição de frequência da pontuação do escore de risco, em pontos **46**

**Gráfico 2 A:** : Sobrevida dos pacientes em 1 ano conforme quartis do Escore de Risco **64**

## RESUMO

Aulicino GB. Análise dos fatores de risco de pacientes submetidos a transplante cardíaco e sua influência em desfechos clínicos após transplante [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução e objetivos:** O transplante cardíaco (TC) é o tratamento padrão ouro para pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal conferindo aumento significativo de sobrevida e melhora da qualidade de vida. No entanto, a disponibilidade de doadores limita o número de transplantes cardíacos que podem ser realizados. O objetivo deste estudo é avaliar os fatores de risco do doador e do receptor associados à redução de sobrevida em um ano após o transplante cardíaco, em centro de referência na América Latina, e derivar um índice de risco de mortalidade para pacientes com transplante cardíaco em lista de espera. **Métodos:** Um estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, onde avaliamos 310 pacientes adultos que foram submetidos a transplante no Instituto do Coração (Incor HC-FMUSP) entre janeiro de 2013 e dezembro de 2019. Análises de regressão de Cox uni variada e multivariada foram utilizadas para identificar preditores independentes de sobrevida em um ano entre características clínicas prognósticas bem estabelecidas e descritas na literatura. Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou até a última observação em 12 de outubro de 2022. A análise das variáveis clínicas dos pacientes transplantados cardíacos com registros médicos completos, resultou num modelo final que mostrou significância estatística. Foi criado um Índice de Risco Simples baseado no hazard ratio de cada fator prognóstico. **Resultados:** Foram analisados 299 pacientes submetidos a transplante cardíaco. O estudo constatou que 65% eram do sexo masculino, com idade média de 47,8 (2,7) anos. A causa mais comum de cardiomiopatia foi a doença de Chagas. Quatro variáveis observadas durante a última avaliação clínica na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram estatisticamente significantes na predição da sobrevida em um ano após o transplante cardíaco: escore SOFA máximo (< 5 e >=5), clearance de creatinina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) em 3 categorias de quartis (>= 84, entre 42 e 84 e <= 42), proteína C reativa (PCR) (mg/dL) em 3 categorias quartis (<= 6, entre 6 e 33 e >=33) e contagem de glóbulos brancos (leucócitos /mm<sup>3</sup>) em 3 categorias (<=5590, entre 5590 e 9237 e >=9237). O modelo demonstrou uma boa discriminação (C-Index=0,74) e calibração. O grupo de alto risco (>20 pontos) apresentou taxas de mortalidade a 30 dias e a 1 ano significativamente superiores ao grupo de baixo risco (<=20 pontos), com taxas de 27,6% e 44%, versus 7,9% e 14,6%, respectivamente (p<0,001). **Conclusões:** O presente estudo derivou um escore de predição de risco para pacientes em lista de espera para transplante cardíaco na América Latina. A análise identificou quatro preditores de sobrevida um ano após o transplante cardíaco (TC): escore SOFA máximo maior que 5, clearance de creatinina menor que 42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nível de PCR maior que 33 mg/L e contagem absoluta de leucócitos maior que 9200/mm<sup>3</sup>. Esses fatores foram analisados 24 horas antes do TC e foram preditores independentes de redução da sobrevida um ano após o TC.

**Palavras-chave:** Transplante de coração. Prognóstico. Insuficiência cardíaca sistólica. Choque cardiogênico. Cardiomiopatias.

## ABSTRACT

Aulicino GB. Analysis of risk factors in patients undergoing heart transplantation and their influence on clinical outcomes after transplantation [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Introduction and objectives:** Heart transplantation (HT) is the gold standard treatment for patients with end-stage heart failure. It significantly reduces mortality and improves quality of life. However, the availability of donors limits the number of heart transplants. The aim of this study is to evaluate donor and recipient risk factors associated with survival within one year of heart transplantation in a reference center in Latin America and to derive a mortality risk index for heart transplant patients on the waiting list. **Methods:** A single-center retrospective cohort study evaluated 310 adult patients who underwent transplantation at the Heart Institute (Incor HC-FMUSP) between January 2013 and December 2019. Univariate and multivariate Cox regression analyses were conducted to identify independent predictors of 1-year survival among well-established prognostic clinical characteristics described in the literature. Patients were followed until death or the last observation on October 12, 2022. The analysis of clinical variables from heart transplant patients with complete medical records resulted in a final model that showed statistical significance. A Simple Risk Index was created based on the hazard ratio of each factor. **Results:** A total of 299 heart transplant recipients were analyzed. The study found that 65% of the recipients were male with a median age of 47.8 (2.7) years. The most common cause of cardiomyopathy was Chagas disease. Four variables observed during the last clinical assessment in the Intensive Care Unit (ICU) within 24 hours before surgery were statistically significant in predicting one-year survival after heart transplantation: maximum SOFA score (< 5 and  $\geq 5$ ), creatinine clearance (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in 3 quartile categories ( $\geq 84$ , between 42 and 84 and  $\leq 42$ ), C-reactive protein (CRP) (mg/dL) in 3 categories ( $\leq 6$ , between 6 and 33 and  $\geq 33$ ) and white blood cell count (WBC) (leukocytes /mm<sup>3</sup>) in 3 categories ( $\leq 5590$ , between 5590 and 9237 and  $\geq 9237$ ). The model demonstrated good discrimination (C-Index=0.74) and calibration. The group at high risk ( $>20$  points) exhibited significantly higher mortality rates at 30 days and 1 year compared to the low-risk group ( $\leq 20$  points), with rates of 27.6% and 44%, respectively, versus 7.9% and 14.6%, respectively ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** The present study introduces a risk prediction score for patients on the waiting list for heart transplantation in Latin America. The analysis identified four independent predictors of survival one year after heart transplantation (HT): a maximum SOFA score greater than 5, creatinine clearance less than 42 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, CRP level higher than 33 mg/L, and absolute leukocyte count greater than 9200/mm<sup>3</sup>. These factors were analyzed 24 hours before HT and were independent predictors of reduced survival one year after HT.

**Keywords:** Heart transplantation. Prognosis. Heart failure, systolic. Shock, cardiogenic. Cardiomyopathies.

## **Introdução**

### **1.1 Insuficiência Cardíaca**

As alterações do sistema cardiovascular são a principal causa de óbito no Brasil e no mundo. O envelhecimento da população levou a um aumento na prevalência de doenças cardiovasculares e dentre elas, da síndrome de insuficiência cardíaca (IC)<sup>1,2</sup>.

A insuficiência cardíaca representa a via final comum das doenças que afetam o coração, se caracterizada pelo aumento nas pressões de enchimento ventriculares e deterioração progressiva da função de bomba do coração. O desenvolvimento de sinais e sintomas como cansaço aos esforços e edema de membros inferiores se dá à medida que a doença evolui.<sup>1</sup> A história natural da insuficiência cardíaca é marcada pela progressão da doença é caracterizada por episódios de descompensação clínica e internações hospitalares recorrentes que estão associados a pior prognóstico para o paciente e maior custo ao sistema de saúde. Após o diagnóstico inicial e o estabelecimento de tratamento otimizado há uma melhora dos sintomas e da qualidade de vida. No entanto, com a progressão da doença há um declínio do status funcional do paciente apesar do tratamento clínico, com necessidade de internações hospitalares recorrentes e progressiva redução da resposta à terapêutica estabelecida. Nesse grupo de pacientes com IC avançada, terapias cirúrgicas específicas como o transplante cardíaco e o implante de dispositivo de assistência circulatória são capazes de reduzir morbidade e mortalidade além de proporcionar melhora significativa na qualidade de vida<sup>3,4</sup>.

Atualmente, a IC é apontada como um importante problema de saúde pública sendo considerada uma nova epidemia, com elevada morbidade e mortalidade, tendo como

principais etiologias: a doença isquêmica, hipertensiva e a forma idiopática, incluindo também a miocardiopatia chagásica, nas américas do sul e central.<sup>5</sup>

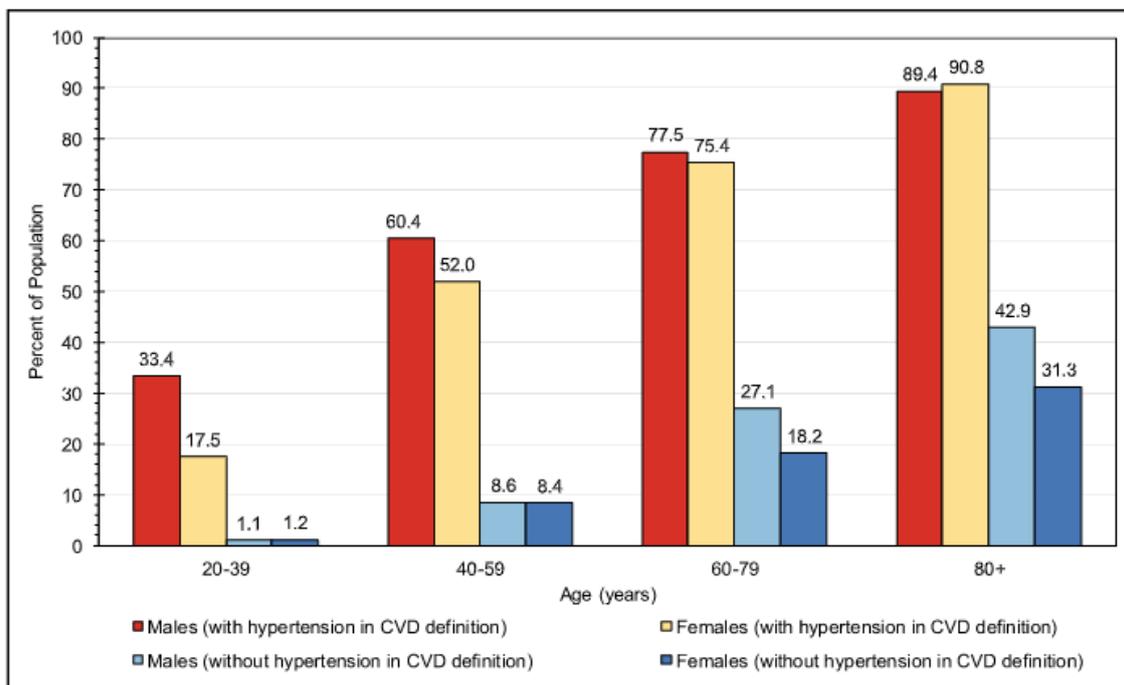


Figura 1: Prevalência de doença cardiovascular (DCV) por sexo e idade (National Health and Nutrition Examination Survey: 2015 - 2018. DCV: Insuficiência cardíaca, doença coronariana, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica) Fonte: Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation*. 2021; 131:00-00

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), a expectativa de vida no mundo aumentou de 66,8 anos em 2000 para 73,4 anos em 2019. No Brasil, o IBGE estima um aumento do índice de envelhecimento da população, representando um aumento progressivo do número de pessoas com 49 anos ou mais e idosos até 2060. A incidência de pacientes com Insuficiência Cardíaca é maior em idosos, e acompanha a tendência populacional, sendo projetado aumento da sua prevalência em cerca de 46% no período de 2012 a 2030, resultando em estimativa de mais de 8 milhões de pessoas acima de 18 anos com IC no mundo. Atualmente, estima-se que a prevalência de IC seja de cerca de 1% a 2% da população em países desenvolvidos,

chegando a 10% na população acima de 80 anos de idade (figura 2). Nos Estados Unidos, cerca de 870.000 casos novos de Insuficiência cardíaca são diagnosticados anualmente. No Brasil, no ano de 2012, ocorreram 1.137.572 internações por doenças do aparelho circulatório, das quais aproximadamente 21% foram devidas à IC, ocorrendo 26.694 óbitos por IC no Brasil, neste ano.<sup>6,1</sup>

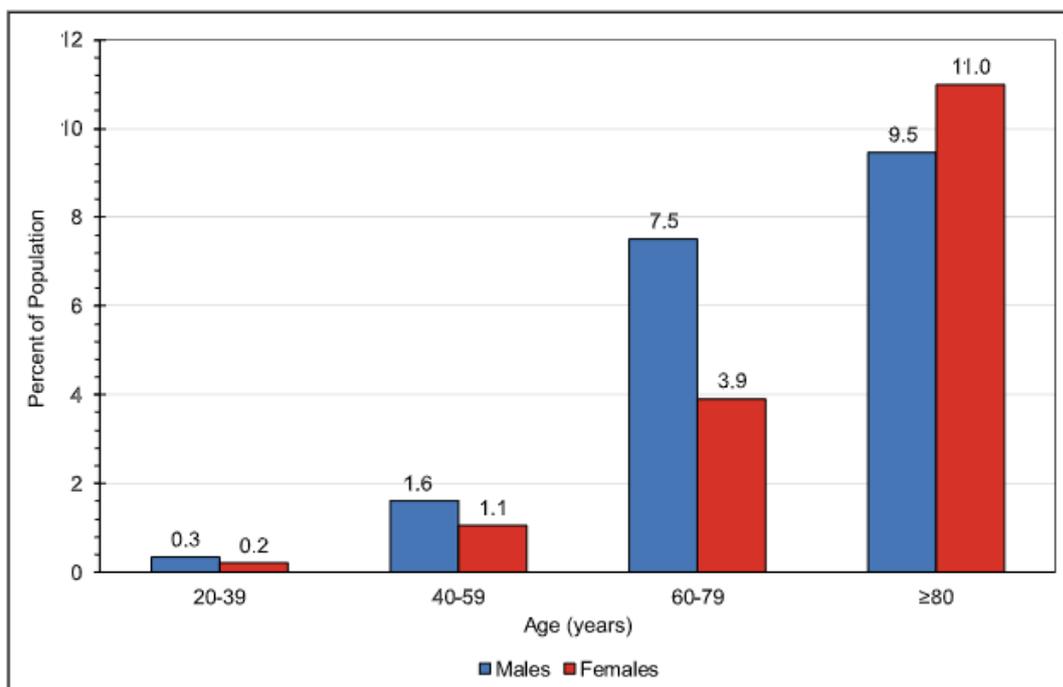


Figura 2: Prevalência de insuficiência cardíaca por sexo e idade (National Health and Nutrition Examination Survey: (2009 - 2012). Fonte: Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation*. 2021; 143:e254–e743.

Os avanços no tratamento medicamentoso da IC observado nos últimos anos, com o advento de novas classes de medicação, cardiodesfibriladores implantáveis e a terapia de ressincronização ventricular mudou o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca de forma dramática<sup>6</sup>. No entanto, apesar da terapia medicamentosa otimizada, um número significativo de pacientes evolui com insuficiência cardíaca avançada anualmente, e esse número tende ainda a aumentar

com o envelhecimento da população, gerando um ônus crescente ao sistema de saúde.

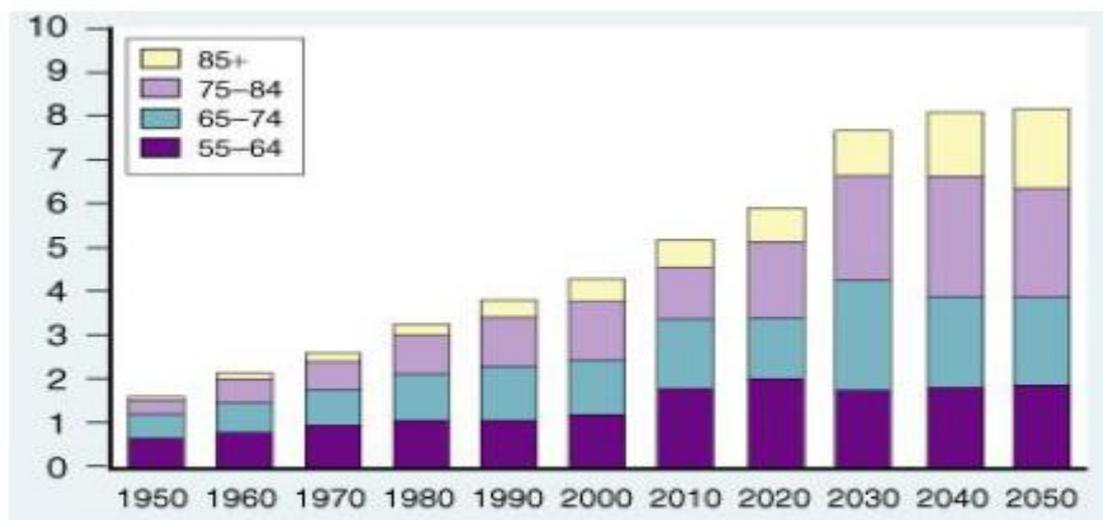


Figura 3: Prevalência norte americana de IC, atual e projetada (milhões de pessoas/década). As cores mostram a prevalência por faixa etária. Fonte: Bristow M.R., Lowes B. D. Management of Heart Failure in Brownwald E. Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine 2004 (7ª ed). WB Saunders.

Alguns sistemas de classificação foram desenvolvidos para classificar os pacientes com Insuficiência Cardíaca e definir aqueles que se apresentam em estágio avançado. A classificação INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation) estratifica o risco destes pacientes para melhor definir seu prognóstico e necessidade de intervenção.<sup>1</sup>

## 1.2 Insuficiência Cardíaca Avançada

Os pacientes com IC avançada, em estágio D ACC/AHA classe funcional IV, são um grupo de doentes com sintomas limitantes a despeito do tratamento clínico otimizado, apresentam internações frequentes, importante limitação às atividades diárias com baixa qualidade de vida e alta mortalidade. A Sociedade Europeia de Cardiologia

define IC avançada como um conjunto de fatores clínicos e hemodinâmicos associados a pior prognóstico, incluindo: classe funcional III ou IV NYHA, pressão capilar pulmonar e pressão átrio direito elevadas, ocorrência de hospitalizações frequentes, níveis séricos elevados de BNP e VO2 pico reduzido no teste cardiopulmonar.<sup>7</sup>

Devido ao aumento no número de casos de pacientes com IC atual e projetado à medida que a população envelhece, espera-se um aumento também no número de pacientes com quadro clínico avançado. Estima-se que o número de pacientes com doença avançada esteja em torno de 1% a 10% do total de pacientes com insuficiência cardíaca. Em 2019, aproximadamente 3119 pacientes receberam dispositivo de assistência ventricular como terapia para IC avançada nos EUA, sendo, 73% como terapia de destino. Neste mesmo período mais de 3000 pacientes receberam transplante cardíaco, com aproximadamente 3500 pacientes em fila de espera.<sup>8</sup> O registro ADHERE (Acute decompensated Heart Failure Registry) encontrou uma prevalência de cerca de 5% de pacientes com insuficiência cardíaca avançada em pacientes hospitalizados.<sup>10</sup> A gravidade desses pacientes fica evidente quando avaliamos os dados de mortalidade, no estudo REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) randomizou pacientes com IC avançada, não elegíveis para transplante cardíaco, em dois grupos, um grupo recebeu tratamento clínico otimizado versus implante de dispositivo de assistência ventricular (DAV).<sup>11</sup> Os pacientes que receberam tratamento clínico otimizado apresentaram mortalidade de 75% em um ano. Nessa análise, a sobrevida desse grupo de pacientes foi de 8% em dois anos. Mais recentemente, Lietz et al avaliou 280 pacientes submetidos a implante de dispositivo de assistência ventricular como terapia de destino (HEARTMATE LXVE) entre 2002

e 2005, e verificou sobrevida de 56% após primeiro ano e 30.9% ao final do segundo ano. Com o uso mais frequente de DAV com fluxo centrífugo e levitação magnética, especialmente a partir de 2017, esse tratamento apresentou resultados ainda mais favoráveis em relação à sobrevida no primeiro ano.<sup>12</sup> Segundo os dados da última atualização do registro INTERMACS, a taxa de sobrevida em 12 meses após implante de DAV foi de 82%, com melhora importante na qualidade de vida desses pacientes.<sup>13</sup>

### **1.2.1 Evolução Hemodinâmica**

A redução do débito cardíaco representa um divisor de águas em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), à medida que, com evolução da doença ocorre progressivo remodelamento miocárdico, há um aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE) e das pressões de enchimento do coração (pressão diastólica final do VE). O registro ADHERE mostrou que estes pacientes CF II-III (NYHA) internam em perfil hemodinâmico B, com predomínio de congestão sistêmica e aumento da pressão capilar pulmonar. Nos pacientes com ICFEr em estágio D, à avaliação hemodinâmica, observa-se redução do volume sistólico do VE, frequentemente associada a graus variados de disfunção mitral e concomitante comprometimento adicional do débito cardíaco.<sup>14</sup>

A redução do débito cardíaco pode ser evidenciada clinicamente pela redução do VO<sub>2</sub> pico e pela redução da eficiência respiratória no teste cardiopulmonar, avaliada pelo VE/VCO<sub>2</sub> slope, com importante significado prognóstico. Eventualmente ocorre a redução da pressão arterial sistêmica à medida que os mecanismos adaptativos

não conseguem compensar a redução do débito cardíaco, juntamente com alteração da função renal e hepática, marcando estágio avançado da doença. No entanto, as alterações hemodinâmicas podem apresentar-se de forma diferente entre os pacientes e não devem ser consideradas isoladamente como indicadores da severidade da IC.<sup>15</sup>

### **1.3 Transplante Cardíaco**

O primeiro TC foi realizado em 1967 por Christian Barnard, na África do Sul, logo em seguida, em 26 de março de 1968, Euryclides Zerbini realizou o primeiro TC na América do Sul. No entanto, apesar da euforia inicial, os primeiros resultados não foram satisfatórios. Foi após o surgimento da ciclosporina na década de 70 e seu uso como imunossupressor no controle da rejeição do enxerto, que os programas de transplante em geral passaram a apresentar desenvolvimento expressivo, incluindo o TC.<sup>9</sup> Dessa forma, houve aumento significativo no número de TCs no mundo até meados dos anos 1990, seguida do desenvolvimento de novas estratégias de imunossupressão, com melhor preservação do enxerto e com ganho progressivo em sobrevida. Atualmente a expectativa de vida após TC é de 11,9 anos em média, com sobrevida em um ano de 85%, segundo registros da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).<sup>16</sup>

A partir da década de 1990, com a melhora no tratamento clínico da IC e a limitação do número de doadores, o número de transplantes no mundo se manteve estável, em torno de 4000 a 5000 ao ano.<sup>4</sup> No Brasil foram 3.435 transplantes no período de janeiro de 2011 a dez de 2021, sendo 332 procedimentos realizados neste último ano. O estado de São Paulo, responsável pelo maior número de transplantes

cardíacos no país segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), realizou neste mesmo período 133 transplantes, utilizando aproximadamente 26.2% dos potenciais doadores.<sup>9</sup>

Existe perspectiva para aumento do número de transplantes no Brasil, com o aumento na taxa de utilização de potenciais doadores. Atualmente, utilizamos 12% dos potenciais doadores. Dentre as principais causas deste cenário podemos citar: a não identificação do potencial doador ou do paciente em morte encefálica, o doador ou órgão não preenche os critérios clínicos de aceitação das equipes (idade, disfunção renal, parada cardiorrespiratória, infecção), altas taxas de recusa familiar e o tempo de isquemia de quatro horas para o transplante cardíaco, restringindo a capacidade de captação das equipes de transplante.<sup>9</sup> No Brasil, a recusa familiar está presente em 44% dos casos de potenciais doadores. Os cuidados com o potencial doador também estão associados a não aceitação do órgão pelas equipes de transplante, principalmente do doador limítrofe, devido à associação de fatores de mau prognóstico relacionados ao doador e à maior mortalidade no pós-operatório.<sup>18</sup>

### **1.3.1 Prognóstico no Transplante Cardíaco**

O Transplante cardíaco (TC) é reconhecido como o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência cardíaca avançada, classe funcional III ou IV, com sintomas graves, sem alternativa de tratamento clínico e com pior prognóstico, proporcionando importante melhora na qualidade de vida, na capacidade de exercício e aumento significativo de sobrevida.<sup>1</sup>

A seleção de candidatos ao transplante cardíaco envolve avaliação de variáveis prognósticas objetivando identificar os pacientes que apresentam IC avançada e com

prognóstico reservado. Esses pacientes apresentam evolução característica e necessitam de tratamento diferenciado. O mnemônico I NEED HELP traduz algumas das características clínicas que caracterizam o potencial candidato a TC: I - necessidade prévia ou atual de inotrópicos (dobutamina, milrinone, levosimendan); N - NYHA classe funcional III - IV e/ou níveis elevados de BNP ou NT-pro BNP; E - presença de disfunção orgânica renal e/ou hepática associada; E - fração de ejeção acentuadamente reduzida ( $< 25\%$ ); D - necessidade de terapia elétrica do cardiodesfibrilador implantável recorrente e apropriada; H - hospitalizações frequentes (pelo menos uma no último ano); E - necessidade de doses crescentes de diurético; L - pressão arterial baixa (sistólica  $< 90-100$  mmHg); P - impossibilidade de receber doses otimizadas de medicação para IC.<sup>19</sup>

A medida do VO<sub>2</sub> pico durante o exercício e do equivalente de ventilação do dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub>) constitui uma forma objetiva de avaliação da capacidade funcional e da reserva cardiovascular dos pacientes ambulatoriais em avaliação para TC. Mancini et al mostrou que pacientes ambulatoriais com VO<sub>2</sub> pico  $< 10$ ml/kg/min apresentam sobrevida reduzida em um ano (47%), da mesma forma, o equivalente de ventilação do dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub> slope  $\geq 34$ ) é preditor independente de risco em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, representando indicação formal ao transplante cardíaco.<sup>20</sup> Alguns estudos sugerem que pacientes internados com insuficiência cardíaca refratária e dependentes de inotrópicos submetidos a transplante cardíaco em caráter de urgência, apresentam pior prognóstico e maior mortalidade após procedimento. (Figura 4).<sup>21</sup> No Brasil, o transplante cardíaco de urgência representa a principal condição clínica do transplante.

A classificação INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) ajuda a estratificar os pacientes com IC avançada de acordo com seu status hemodinâmico e lesão de órgãos alvo, representando importante fator prognóstico no pós-operatório do TC. Barge-Caballero E. et al<sup>21</sup> demonstrou que pacientes com perfil INTERMACS I apresentam maior mortalidade no pós-operatório imediato em comparação aos pacientes INTERMACS classe II ou III que foram submetidos a TC de urgência. Não houve diferença significativa de prognóstico entre os pacientes que sobreviveram ao primeiro ano após o transplante. Nessa casuística, os pacientes em choque cardiogênico em fila para TC de urgência apresentavam perfil hemodinâmico semelhante, com índice cardíaco reduzido (variando 1,8 - 2,1), fração ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (média 21%), pressão sistólica na artéria pulmonar elevada (variando 49,4 - 51,3), pressão capilar pulmonar elevada (24,5 – 26,9). Os pacientes dependentes de doses mais altas de inotrópicos, com pressão venosa central elevada (média 17,8) apresentaram pior prognóstico perioperatório, maior mortalidade em 30 dias (figura: 5), além de maior necessidade de suporte ventilatório mecânico e de suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico ou dispositivo de assistência ventricular no pré-operatório (INTERMACS I). Outros marcadores laboratoriais comuns a esse grupo de pacientes de maior gravidade foram hemoglobina / hematócrito séricos reduzidos, níveis mais elevados de creatinina, além de transaminases hepáticas e lactato também mais elevados, evidenciando grau de comprometimento hemodinâmico importante. <sup>21</sup>

As funções renal e hepática são variáveis importantes na avaliação prognóstica em pacientes submetidos a TC. A hipertensão venosa crônica nesses pacientes com IC avançada, associada à redução do débito cardíaco e hipoperfusão orgânica estão associados à disfunção hepática e renal. <sup>22</sup> O MELD score (Model for End-Stage Liver

Disease) avalia o efeito combinado da disfunção renal e hepática ao levar em consideração de forma simultânea a creatinina sérica, bilirrubina total e a avaliação da coagulação através do international normalized ratio (INR), está associado a gravidade clínica sendo inicialmente observado como preditor de mortalidade em pacientes com doença hepática avançada. Em pacientes submetidos a TC, o MELD-XI (Model for End-stage Liver Disease Excluding INR) que exclui o INR, com valor elevado no momento do transplante estratificou um grupo de pacientes de maior gravidade clínica e que apresentou pior prognóstico em 1 ano.<sup>22</sup>

A piora da função renal pode ser considerada como um marcador precoce de disfunção hemodinâmica e hipoperfusão sistêmica.

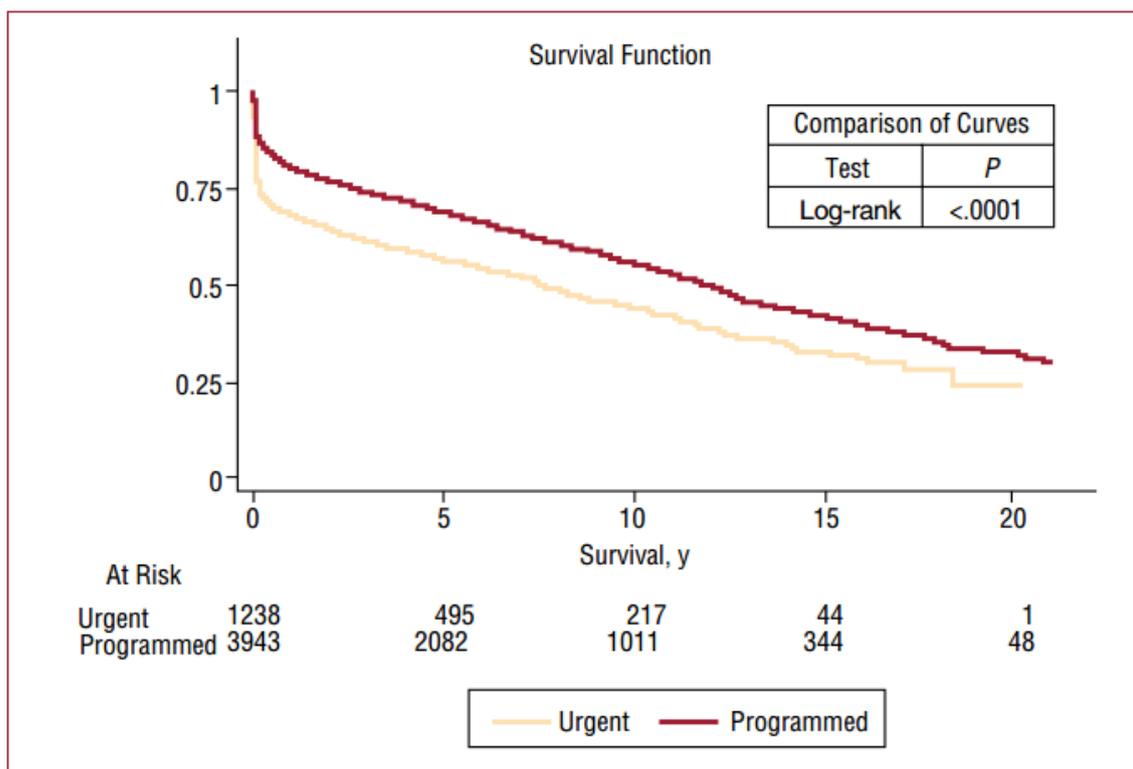


Figura 4: Curvas de sobrevida após TC por grau de urgência (Spanish Registry on Heart Transplantation 1984-2008). Fonte: Almenar-Bonet L. Spanish Heart Transplantation Registry. 20th Official Report (1984-2008).

Apesar da terapia de substituição renal (HD) ser terapêutica bem estabelecida, o comprometimento da função renal traz risco adicional ao paciente transplantado com impacto na sobrevida após TC <sup>23</sup> e comprometimento do ventrículo direito no pós-operatório imediato devido ao aumento da volemia. Schiffer et al,<sup>24</sup> avaliou a ocorrência de lesão renal aguda após TC em coorte retrospectiva de 346 pacientes submetidos a transplante na Universidade de Viena no período de 1998-2007. Os pacientes eram submetidos a protocolo de indução com timoglobulina antes do procedimento, com o objetivo de retardar a administração do inibidor da calcineurina no pós-operatório. O aumento da creatinina > 0.3 mg/dl nas primeiras 48h após o procedimento (critério para lesão renal aguda) ocorreu em 152 pacientes (43,9%); necessidade de HD nos primeiros sete dias ocorreu em 54 (15,6%). Na análise de mortalidade após um ano, ocorreram 60 óbitos (17,3%), 40% desses pacientes apresentaram elevação da Cr basal > 3x, queda do clearance de creatinina para < 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ou necessidade de HD na primeira semana de pós-operatório. A maioria dos óbitos (12% - 41 pacientes) ocorreu nos primeiros 30 dias e a principal causa de óbito foi falência primária do enxerto. No subgrupo de pacientes que apresentou piora significativa da função renal no pós-operatório e não realizou terapia de substituição renal, a mortalidade em um ano foi de 80%. Pacientes que não necessitaram de HD ou evoluíram com piora menos expressiva da função renal nos primeiros sete dias (elevação Cr < 4mg/dl ou até 3x basal: AKIN I e II) após transplante não apresentaram diferença significativa de mortalidade em um ano. Apenas 1 paciente necessitou de HD contínua após TC.<sup>24</sup>

Dessa maneira, pacientes com pior condição hemodinâmica pré-operatória apresentam pior prognóstico, maior mortalidade, maior risco de falência primária do enxerto e necessidade de terapia de suporte renal no pós-operatório imediato.

Segundo dados da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), a principal causa de morte nos primeiros 30 dias é falência primária do enxerto (38,7%) seguida de falência de múltiplos órgãos (18%) e de complicações infecciosas (13,1%). Após o primeiro mês, até o final do primeiro ano, as principais causas de óbito são complicações infecciosas e a rejeição aguda.<sup>25</sup> A partir do primeiro ano a doença vascular do enxerto / morte súbita e as neoplasias são as principais causas de óbito, com uma tendência a aumento do número de rejeições agudas entre o primeiro e o quinto ano pós TC nos últimos dois anos.<sup>26,27</sup>

A falência primária do enxerto (FPE), responsável por quase 50% dos óbitos no pós-operatório imediato, está relacionada com variáveis clínicas do receptor como idade, sinais de elevação resistência vascular pulmonar (mesmo dentro dos padrões aceitáveis para TC) e estado hemodinâmico do doente; incluindo dependência de suporte inotrópico e suporte circulatório mecânico.<sup>27</sup> O uso de suporte circulatório mecânico em pacientes aguardando TC de urgência está associado a uma resposta vasoplégica exacerbada no pós-operatório imediato e representa um fator de risco importante para ocorrência de disfunção primária do enxerto. Outros fatores relacionados a essa condição no período perioperatório seriam necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas e tempo prolongado de clampeamento da aorta.<sup>29</sup> Com relação aos fatores relacionados ao doador que impactam na incidência de falência primária do enxerto e mortalidade precoce, a literatura aponta para idade do doador, doador feminino para receptor masculino e a causa de morte encefálica.<sup>29</sup>

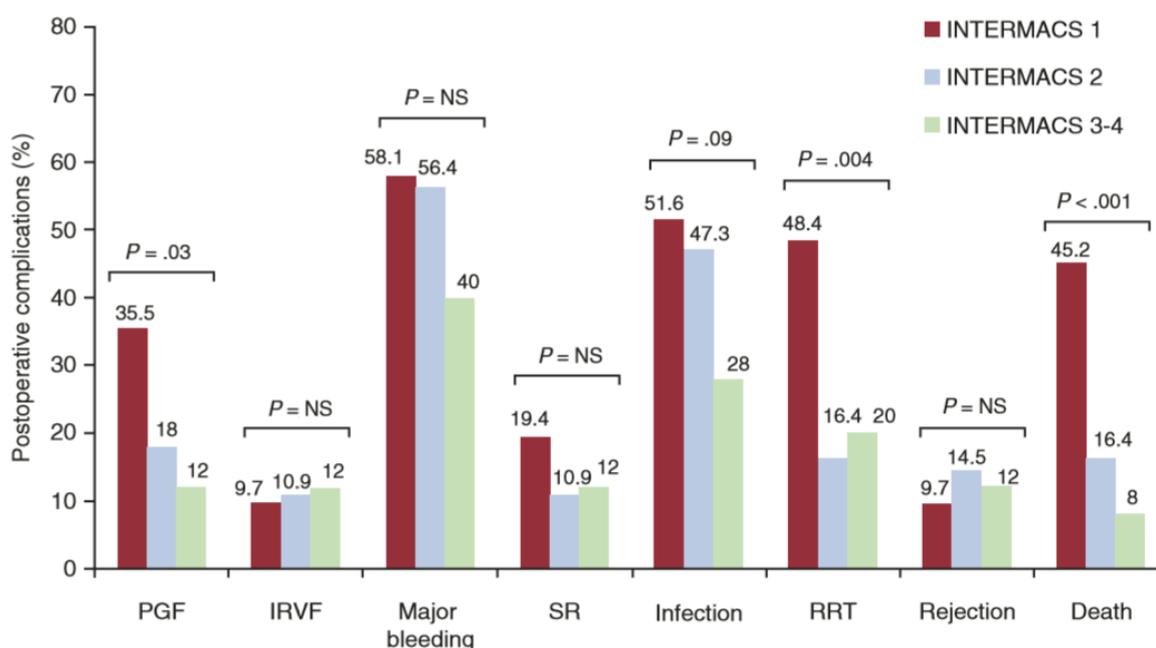


Figura 5: Incidência de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a transplante cardíaco de urgência. (IRVF falência ventricular direita isolada; PGF, disfunção primária do enxerto; RRT, terapia de reposição renal; SR, nova abordagem cirúrgica). Fonte: E. Barge-Caballero et al. Rev. Esp. Córdio. 2011;64(3):193–200 <sup>28</sup>

Em 2013 foi publicado o RADIAL risk score,<sup>30</sup> um escore de risco validado para estimar a chance de ocorrência de falência primária do enxerto (FPE). Nesse estudo, os fatores relacionados ao receptor que mostraram correlação com a ocorrência de FPE em análise de regressão multivariada foram: idade do receptor > 60 anos; pressão atrial direita > 10; dependência de inotrópicos e presença de diabetes. Os dados relacionados ao doador no escore foram: idade do doador > 30 anos e tempo de isquemia do enxerto > 240 min. Ainda, a incidência de FPE parece estar relacionada a disfunção de múltiplos sistemas e aumento de mortalidade em 90 dias.<sup>27,28</sup>

A disponibilidade de doadores não é suficiente para atender a todos os pacientes com necessidade de TC, mesmo em regiões com aproveitamento de até 60% dos potenciais doadores.<sup>9</sup> Paralelamente, os registros da literatura mostram que a idade

média dos doadores vem aumentando no mundo nas últimas décadas, passando de 34 anos em 1996 para 43 anos 2010, evidenciando uma tendência à utilização cada vez maior de doadores de risco mais elevado.<sup>28</sup>

Smits et al<sup>28</sup> avaliou as características clínicas do doador que estariam dentro dos critérios de aceitação do enxerto pelas equipes transplantadoras, criando um escore que pode identificar doadores considerados de alto risco pelos grupos de transplante. Nessa casuística, a idade do doador > 45 anos, a causa de morte encefálica, ocorrência ou não de parada cardiorrespiratória, FEVE < 55%, presença de hipertrofia miocárdica > 13mm, alteração valvar, sódio > 165 mmol/L, uso de noradrenalina em dose superior a 0,4 mcg/kg/min e ou dobutamina/dopamina em dose superior a 7,5 mcg/kg/min, angiografia coronariana alterada e presença de antecedente de hipertensão arterial ou doador com história comprometida (drogadição, sorologias positivas para hepatites/HIV/ CMV, sepse, neoplasia maligna ou meningite) foram as variáveis relacionadas à não aceitação do enxerto, sendo atribuída pontuação a cada variável conforme seu impacto no desfecho para criar o escore de risco do doador. No seguimento tardio desses pacientes a idade do doador e a presença de hipertrofia ventricular no ecocardiograma foram associadas com aumento da mortalidade em três anos. A análise de regressão multivariada mostrou que os pacientes com escore de risco do doador acima de 17 pontos apresentaram maior mortalidade em 30 dias, um ano e três anos ( $p=0,004$ ).<sup>18</sup>

Weiss et al avaliou os fatores de risco do receptor relacionados ao aumento da mortalidade em um ano, em uma coorte de 21.378 pacientes transplantados cardíacos no período de 1997 – 2008, com registros da United Network for Organ Sharing (UNOS), criando um escore de risco do receptor (IMPACT). Nessa análise, a idade do receptor > 60 anos, etiologia da disfunção miocárdica, sexo do paciente, raça,

clearance de creatinina < 50, necessidade de HD em fila de transplante, infecção, necessidade de ventilação mecânica antes do transplante, uso de suporte circulatório mecânico (estratificado conforme geração de fabricação), uso de balão intra-aórtico e uso de ECMO, foram as variáveis que mostraram relação independente com mortalidade em um ano. As variáveis foram ajustadas para a idade do doador e tempo de isquemia do órgão.<sup>31</sup>

Historicamente vem ocorrendo uma mudança no perfil de doadores e de receptores nas últimas décadas. Os dados do registro Espanhol de transplantes (Spanish Heart Transplantation Registry) mostram no período de 1984-1993 7,6% dos doadores tinham idade acima de 45 anos, já entre 2014 e 2015, 54,7% dos doadores tinham mais de 45 anos.<sup>27</sup> Com relação às características dos receptores, há maior incidência de pacientes com idade mais avançada e com maior número de comorbidades (Ex.: diabetes insulino dependente, cirurgia cardíaca prévia), o que apresentam impacto prognóstico no transplante.<sup>27</sup> Essa tendência histórica pode ser explicada pela introdução de novas abordagens farmacológicas no tratamento da insuficiência cardíaca (uso de betabloqueadores, antagonistas de mineralocorticoide, ivabradina), cardiodesfibriladores implantáveis e terapia de ressincronização cardíaca apresentaram importante impacto no prognóstico dos pacientes com IC, de maneira que pacientes com IC passam a ser candidatos a TC em uma idade mais avançada, quando eles apresentam um número maior de comorbidades e uma condição clínica mais frágil.<sup>31</sup> A disponibilidade de doadores vem se reduzindo no mundo em função da redução do número de acidentes automobilísticos e do aumento da expectativa de vida da população em geral. Da mesma maneira, o tempo de isquemia vem aumentando gradualmente porque as equipes de transplante realizam captação em sítios mais distantes. No cenário atual de aumento da prevalência de

pacientes com insuficiência cardíaca avançada e com indicação de transplante, e do número limitado de doadores, é fundamental uma avaliação criteriosa dos potenciais receptores e do binômio doador-receptor com o intuito de otimizar a utilização de potenciais doadores e ao mesmo tempo evitar a exposição de pacientes a riscos excessivos.

## **2 Justificativa**

A crescente prevalência de pacientes com indicação de TC, o número limitado de doadores e o elevado montante de recursos necessários para a realização do transplante, torna o TC um tratamento que não pode ser disponibilizado a todos os pacientes com IC terminal. Nesse cenário é essencial a avaliação dos fatores de risco envolvidos no binômio doador-receptor que possam repercutir no prognóstico a longo prazo do paciente transplantado. Este estudo tem o objetivo de auxiliar a avaliação do binômio doador-receptor para otimizar resultados a curto e médio prazo através da elaboração de um modelo de prognóstico para estratificação de risco.

## **3 Objetivos:**

### **3.1 Objetivo principal**

- Identificar variáveis e marcadores clínicos do doador e do receptor que possam prever mortalidade no em um ano após transplante cardíaco, e derivar desse registro um escore de risco do paciente submetido a transplante cardíaco.

### 3.2 Objetivos secundários

- Derivar uma curva de mortalidade em 30 dias e em um ano dos pacientes submetidos a transplante cardíaco nesta instituição no período de 2013-2019

## 4. Casuística e Métodos

### 4.1 Desenho e população do estudo

Este estudo retrospectivo foi aprovado pela Comissão de Ética da Instituição, com dispensa de consentimento informado.

Este é um estudo de coorte retrospectivo, realizado em um único centro, que incluiu 384 pacientes adultos (maiores de 18 anos) que foram listados para transplante cardíaco de emergência no Incor HC-FMUSP entre janeiro de 2013 e dezembro de 2019. Em todos os casos uma equipe multidisciplinar de cardiologistas, cirurgiões cardíacos, psicólogos e assistentes sociais avaliaram e decidiram sobre a inclusão do paciente em fila de transplante cardíaco de urgência de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e ISHLT para o transplante cardíaco. Foram excluídos da análise 74 pacientes que faleceram antes do transplante, um paciente que recebeu transplante de múltiplos órgãos e 10 pacientes com dados de acompanhamento faltantes (Figura 1). Os dados do estudo foram

coletados e gerenciados usando ferramentas de captura eletrônica de dados REDCap hospedadas pelo HC-FMUSP. Os arquivos consistem em registros eletrônicos do prontuário de pacientes, os quais contêm informações sobre as condições clínicas e antecedentes médicos deles, bem como dos respectivos doadores. Especialistas em transplante cardíaco realizaram uma revisão dos prontuários eletrônicos e inseriram os dados selecionados na plataforma RedCap®. O estudo recolheu dados sobre várias variáveis clínicas do doador e do receptor, incluindo características demográficas, exames laboratoriais e de imagem, condição clínica 24 horas antes da cirurgia e utilização de medicamentos imunossupressores.

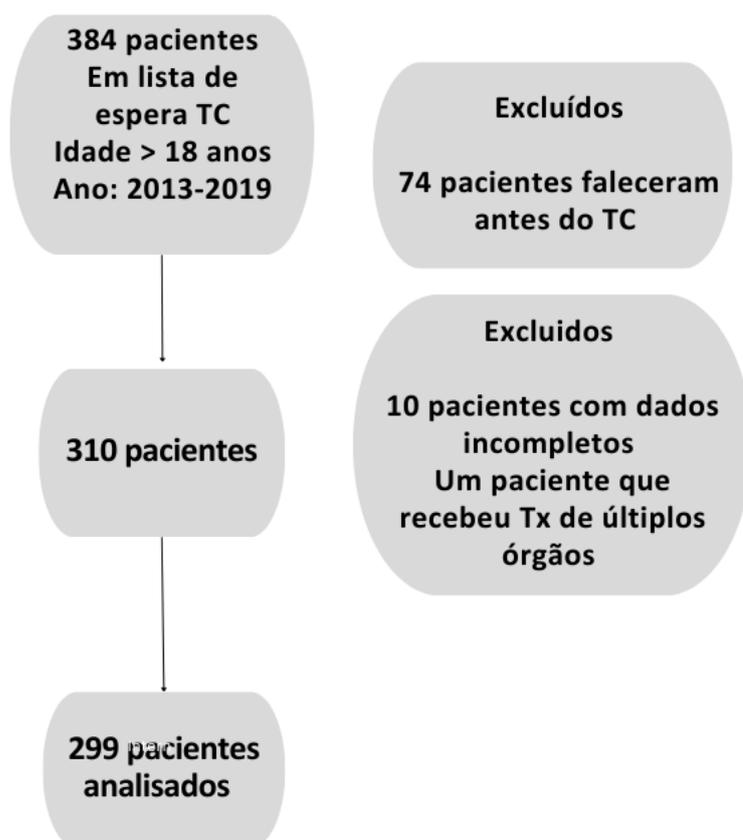


Figura 6: Fluxograma do estudo

## 4.2 Análise estatística

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando as ferramentas eletrônicas de captura de dados REDCap hospedadas em HC-FMUSP <sup>1,2</sup>. O REDCap (Research Electronic Data Capture) é uma plataforma de software segura, baseada na web, projetada para suportar a captura de dados para estudos de pesquisa, fornecendo 1) uma interface intuitiva para captura de dados validada; 2) trilhas de auditoria para rastreamento de manipulação de dados e procedimentos de exportação; 3) procedimentos de exportação automatizados para downloads contínuos de dados para pacotes estatísticos comuns; e 4) procedimentos para integração de dados e interoperabilidade com fontes externas.

As características basais dos receptores e doadores foram resumidas na Tabela 1. As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios-padrão (DP), enquanto as variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas.

Para criar um escore prognóstico para o óbito em até 1 ano, inicialmente foi utilizada a regressão de Cox Simples. Entre as variáveis que apresentaram um p-valor menor que 0,05, o pesquisador selecionou aquelas que seriam incluídas no modelo. Antes de iniciar a modelagem, as variáveis com mais de 15% de valores faltantes foram excluídas, bem como as variáveis dicotômicas em que uma das categorias apresentava uma baixa frequência (menor que 3,2% ou 10 casos). A presença de multicolinearidade foi examinada utilizando o Fator de Inflação da Variância (VIF). A regressão multivariada de Cox utilizou o método de seleção Backward Stepwise.

O estudo avaliou a capacidade do modelo para classificar as ocorrências de óbito no prazo de 30 dias, 6 meses e 1 ano após o TC (capacidade de discriminação) utilizando

o Harrel C-Index e a sua estimativa corrigida pelo viés através da validação bootstrap. Valores próximos de 1 indicam uma capacidade perfeita do modelo para prever eventos. O teste de adequação de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliar a calibração do modelo. Um teste não estatisticamente significativo ( $P > 0,05$ ) indica que o modelo tem um ajuste adequado.

Para criar a pontuação de risco prognóstico, foram atribuídos pesos a cada característica do modelo final com base nos valores estimados do Hazard Ratio (HR). A análise da curva ROC foi utilizada para determinar o valor ideal para dividir a pontuação em dois grupos para prever a ocorrência de óbito no prazo de 30 dias, 6 meses e 1 ano após o TC. Foram calculadas a sensibilidade, a especificidade e a acurácia. As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para examinar a sobrevivência global estratificada por grupo de risco. O teste Log-Rank foi utilizado para testar as diferenças entre os grupos de risco. Um nível de significância de 0,05 foi consistentemente considerado em todo o estudo. Os dados foram analisados utilizando o software SPSS v25 e R v4.3.1.

Posteriormente, esse score foi aplicado à amostra para verificar a sua eficácia. Foi utilizada a Curva ROC para calcular a Área sob Curva ROC e determinar o melhor ponto de corte para dividir o score em duas faixas. Com base nesse ponto, foram calculadas a Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, a Razão de Verossimilhança Positiva, a Razão de Verossimilhança Negativa e a Acurácia para a ocorrência de óbito em 1 ano, 6 meses e 30 dias. Além do score em faixas definido pelo ponto da Curva ROC (em duas faixas), o score foi classificado considerando os pontos de corte definidos pelos seus quartis (em quatro faixas). A Sobrevivência Global foi estimada utilizando o Kaplan-Meier para as faixas,

que foram comparadas pelo teste de Log-Rank. A Regressão de Cox Simples foi utilizada para estimar o Hazard Ratio.

## **5 Resultados**

### **5.1 População:**

A Tabela 1 apresenta uma visão geral das características básicas dos receptores e doadores. Entre os 299 pacientes (receptores), a maioria era do sexo masculino (n=193; 65%), com um índice de massa corporal (IMC) médio de 23 (3,7) kg/m<sup>2</sup>. Sessenta e oito por cento foram identificados como caucasianos (n=204). A idade média no momento do transplante foi de 47,8 anos (desvio padrão de 2,7). Um histórico de diabetes antes do transplante cardíaco foi relatado em 44 pacientes (15%) e a insuficiência renal prévia, conforme indicado por uma taxa de filtração glomerular inferior a 50 ml/min, estava presente em 119 pacientes (40%). A causa subjacente mais prevalente de insuficiência cardíaca nessa coorte foi a cardiomiopatia chagásica, que afetou 36% dos pacientes (n=108). Além disso, 106 pacientes (35%) apresentaram cardiomiopatia dilatada, enquanto 48 pacientes (16%) demonstraram cardiomiopatia isquêmica. A análise das pressões da artéria pulmonar mostrou os seguintes resultados: uma pressão média da artéria pulmonar de 30,2 mmHg (DP 8,7) e uma resistência vascular pulmonar média de 2,5 unidades Wood (DP 1,4). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 25% (8,6) com base nos resultados do ecocardiograma transtorácico realizado no momento da admissão. A análise hemodinâmica do coração indicou um índice cardíaco médio de 2,5 (0,8) (L/min/m<sup>2</sup>) e uma pressão arterial média de 70,2 (11,8) mmHg no momento da aferição.

A Tabela 2 apresenta as condições laboratoriais e clínicas dos receptores no momento do transplante cardíaco. Um total de 168 receptores (56,2%) recebiam suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico (BIA) no momento do transplante, enquanto 23 receptores (7,7%) estavam recebendo suporte circulatório mecânico (MCS). A duração média da assistência com BIA foi de 16 dias. Entre os pacientes com MCS, 16 (70%) estavam em VA ECMO, apresentando um tempo médio de suporte hemodinâmico até o TxC de 7,5 dias. O escore SOFA médio no momento do transplante foi de 4,2 (1,6) pontos. A reatividade contra painel de linfócitos (PRA%) para anticorpos classe I foi, em média, 7,8% (18,1%), e o crossmatch virtual foi positivo em 20 pacientes (6,8%).

O transplante cardíaco foi realizado em pacientes classificados como INTERMACS I em 22 casos (7,4%) e em pacientes classificados como INTERMACS II em 50% dos casos (150 pacientes). Além disso, 112 pacientes (37%) classificados como INTERMACS III foram submetidos a transplante cardíaco. Vinte pacientes (6,7%) estavam sendo submetidos à terapia de substituição renal e três pacientes (1%) estavam em ventilação mecânica no momento do transplante. Noventa e um pacientes (48%) estavam recebendo amiodarona em doses superiores a 400 mg por dia antes da cirurgia. O tempo médio gasto na lista de espera para transplante cardíaco foi de 47,3 (52,4) dias, o tempo de isquemia do enxerto foi em média de 191 (56) minutos. A terapia de indução foi administrada a 40 pacientes (13%).

As características dos doadores são apresentadas, da mesma forma, na Tabela 3A. Uma incompatibilidade de gênero, especificamente a ocorrência de doador do sexo feminino para um receptor do sexo masculino, foi observada em 73 casos (24,4%). A maioria dos doadores era do sexo masculino (82%, 245 casos), com um índice de massa corporal médio de 25,8 (3,0) kg/m<sup>2</sup>. A hipertensão prévia foi observada em

7% dos doadores (21 casos). A creatinina média do doador era de 1,8 no momento do TC.

A infecção foi identificada como a principal causa de mortalidade no primeiro ano após o transplante cardíaco, sendo responsável por 32 casos (38,5%). A segunda causa mais comum de mortalidade foi a disfunção primária do enxerto (16 casos, 19,2%), seguida por sangramento do sistema nervoso central (8 casos, 9,6%), conforme documentado nos registros dos pacientes. A rejeição foi a causa de morte em sete pacientes (8,4%), sendo que a rejeição mediada por anticorpos foi notavelmente associada aos piores resultados. (Tabela 5) A ocorrência de reativação da doença de Chagas não se correlacionou com mortalidade em um ano. (Tabela 6)

**Tabela 1:** Características basais dos pacientes e doadores (Análise Univariada)

	Descritivo <sup>a</sup>	HR	IC (95%)		p
<b>Características Receptores</b>					
<b>Sexo Feminino</b>	106 (35%)	1.004	0.643	1.566	0.987
<b>Idade (anos)</b>	47.8 (12.7)	1.030	1.012	1.049	0.001
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	23.0 (3.7)	1.002	0.947	1.060	0.946
<b>Etnia</b>					
Branco	204 (68%)	1 (Ref.)			
Negro	41 (14%)	0.614	0.294	1.281	0.194
Pardo	52 (17%)	0.655	0.345	1.243	0.195
Amarelo	2 (0.7%)	6.965	1.678	28.918	0.008
<b>Etiologia da Insuficiência Cardíaca</b>					
Miocardiopatia Dilatada	106 (35%)	1 (Ref.)			
Miocardiopatia Chagásica	108 (36%)	1.638	0.951	2.822	0.075
Miocardiopatia Isquêmica	48 (16%)	1.852	0.966	3.549	0.063
Outro	37 (12%)	1.868	0.919	3.797	0.084
<b>FEVE (%)</b>	25.2 (8.6)	1.009	0.988	1.031	0.408
<b>Diabetes antes do TC</b>	44 (15%)	1.097	0.619	1.947	0.751
<b>TFG &lt; 50 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) antes do TC</b>	119 (40%)	1.690	1.099	2.600	0.017
<b>Painel Imunológico Classe I (PRA %)</b>	7.8 (18.1)	1.009	1.000	1.019	0.051
<b>MAGGIC Score (admissão)</b>	23.8 (3.7)	1.020	0.964	1.079	0.492

### Características dos Doadores

<b>Sexo Feminino</b>	54 (18%)	0.998	0.571	1.743	0.994
<b>Idade (anos)</b>	30.0 (9.3)	1.014	0.991	1.037	0.250
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	25.8 (3.0)	1.024	0.955	1.099	0.502
<b>Tempo de Isquemia (h)</b>	3:11 (0:56)	1.000	1.000	1.000	0.850
<b>História de Hipertensão Arterial</b>	21 (7.0%)	2.129	1.129	4.013	0.020
<b>Creatinina, mg/dl</b>	1.8 (4.8)	0.963	0.863	1.074	0.495

<sup>1</sup> n (%) ou Média (DP); HR, Hazard ratio; IC, Intervalo de confiança; IMC, Índice de massa corporal; FEVE (%), Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%); TFG, Taxa de filtração glomerular; PRA, Pannel imunológico (Reatividade contra painel de linfócitos)

**Tabela 2:** Condição Clínica no dia do Transplante Cardíaco (Análise Univariada)

<b>Características Clínicas</b>	<b>Descritivo<sup>1</sup></b>	<b>HR</b>	<b>IC (95%)</b>		<b>p</b>
<b>INTERMACS</b>					
I (ECMO)	22 (7.4%)	1 (Ref.)			
II (BIA)	150 (50%)	0.316	0.130	0.767	0.011
III (Inotrópicos)	112 (37%)	0.190	0.080	0.446	<0.001
IV	15 (5.0%)	0.287	0.102	0.808	0.018
<b>Terapia de Substituição Renal</b>	20 (6.7%)	1.752	0.950	3.232	0.072
<b>Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar, mmHg</b>	44.1 (11.9)	1.000	0.982	1.020	0.960
<b>Resistência Vascular Pulmonar, Woods</b>	2.5 (1.4)	0.983	0.838	1.153	0.834
<b>Clearance Creatinina (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	65.8 (29.4)	0.984	0.975	0.993	<0.001
<b>Leucócitos, /mm<sup>3</sup></b>	7,731.9 (3,208.4)	1.000	1.000	1.000	0.608
<b>Proteína C Reativa, mg/dl</b>	30.7 (44.7)	1.006	1.000	1.012	0.055
<b>SOFA score</b>	4.2 (1.6)	1.302	1.143	1.483	<0.001
<b>Hemoglobina, g/dl</b>	9.9 (1.9)	0.864	0.776	0.961	0.007
<b>Dispositivo de Assistência Ventricular (Suporte Hemodinâmico)</b>	23 (7.6%)	3.547	1.545	8.146	0.003
<b>Albumina, g/dl</b>	3.1 (0.6)	0.878	0.578	1.334	0.543
<b>BNP pg/ml</b>	911.9 (907.8)	1.000	1.000	1.000	0.132
<b>Ureia, mg/dl</b>	54.6 (29.4)	1.009	1.003	1.015	0.003
<b>Lactato arterial, mg/dl</b>	13.6 (7.6)	1.018	1.010	1.027	<0.001
<b>MELD-XI score</b>	14.8 (4.3)	1.100	1.054	1.148	<0.001

<b>Recebendo amiodarona (&gt;400mg/d)</b>	91 (48%)	0.532	0.214	1.325	0.175
<b>Recebeu Terapia de Indução</b>	40 (13%)	1.474	0.842	2.578	0.174
<b>Cross match Virtual positivo</b>	20 (6.8%)	1.580	0.763	3.274	0.218
<b>Dias em fila de TC como prioridade</b>	47.3 (52.4)	1.000	0.996	1.004	0.976

<sup>1</sup> n (%) ou média (SD); HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança

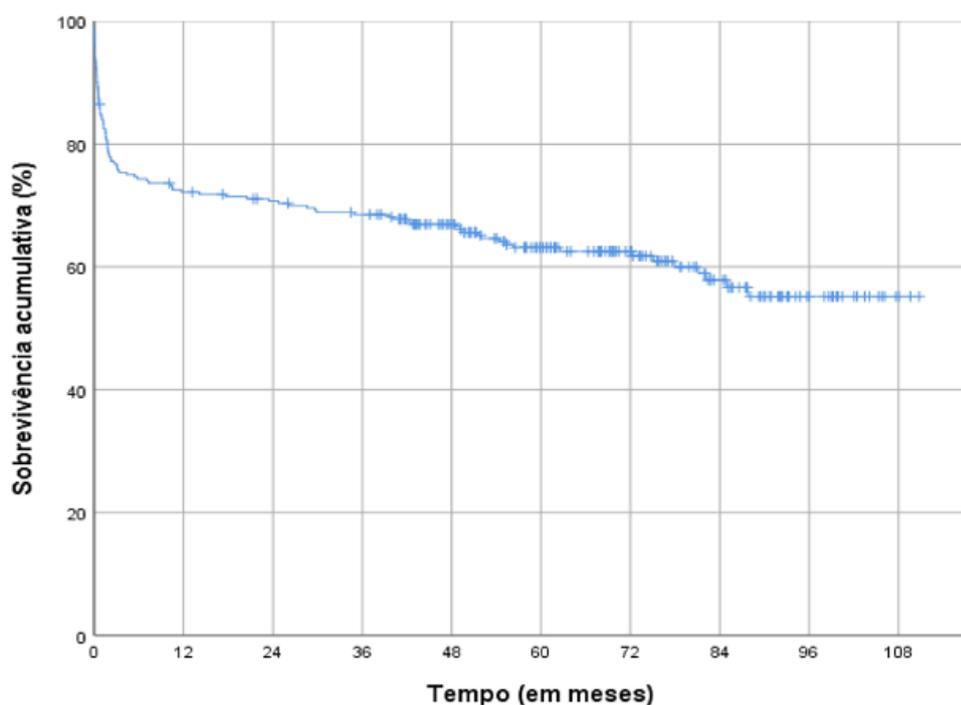
## 5.2 Escore de Risco

A taxa de sobrevida em um ano foi de 72,25%, sendo que 83 óbitos ocorreram no primeiro ano após o TC (Gráfico 1). Na análise univariada (Tabelas 1 e 2), 12 fatores relacionados ao receptor e ao doador foram estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) e foram selecionados para análise multivariada. Algumas variáveis clínicas dos receptores no momento do TC tiveram correlação com aumento de mortalidade em regressão de Cox simples (análise univariada), porém não foram incluídas na análise multivariada devido ao baixo número de eventos: uso de adrenalina (2 pacientes,  $p: 0,004$  HR 20,1), pacientes que estavam em ventilação mecânica no momento do TC (4 pacientes,  $p < 0,00$  HR 39,4). Os valores do Fator de Inflação da Variância (VIF) variaram de 1,125 a 1,913, indicando a ausência de multicolinearidade entre as variáveis selecionadas. Após a aplicação do método de seleção backward stepwise, identificamos quatro variáveis (observadas na última avaliação clínica dentro das 24h que antecederam o TC) foram estatisticamente significativas na predição de sobrevida no primeiro ano após TC ( $p < 0,05$ ): escore SOFA máximo ( $< 5$  e  $\geq 5$ ), o clearance de creatinina em 3 categorias quartis ( $\geq 84$  ml/min entre 42 e 84 ml/min e  $\leq 42$  ml/min), a proteína C reativa em 3 categorias ( $\leq 6$  entre 6 e 33 e  $\geq 33$ ) e os leucócitos, em 3 categorias ( $\leq 5590$  entre 5590 e 9237 e  $\geq 9237$ ).

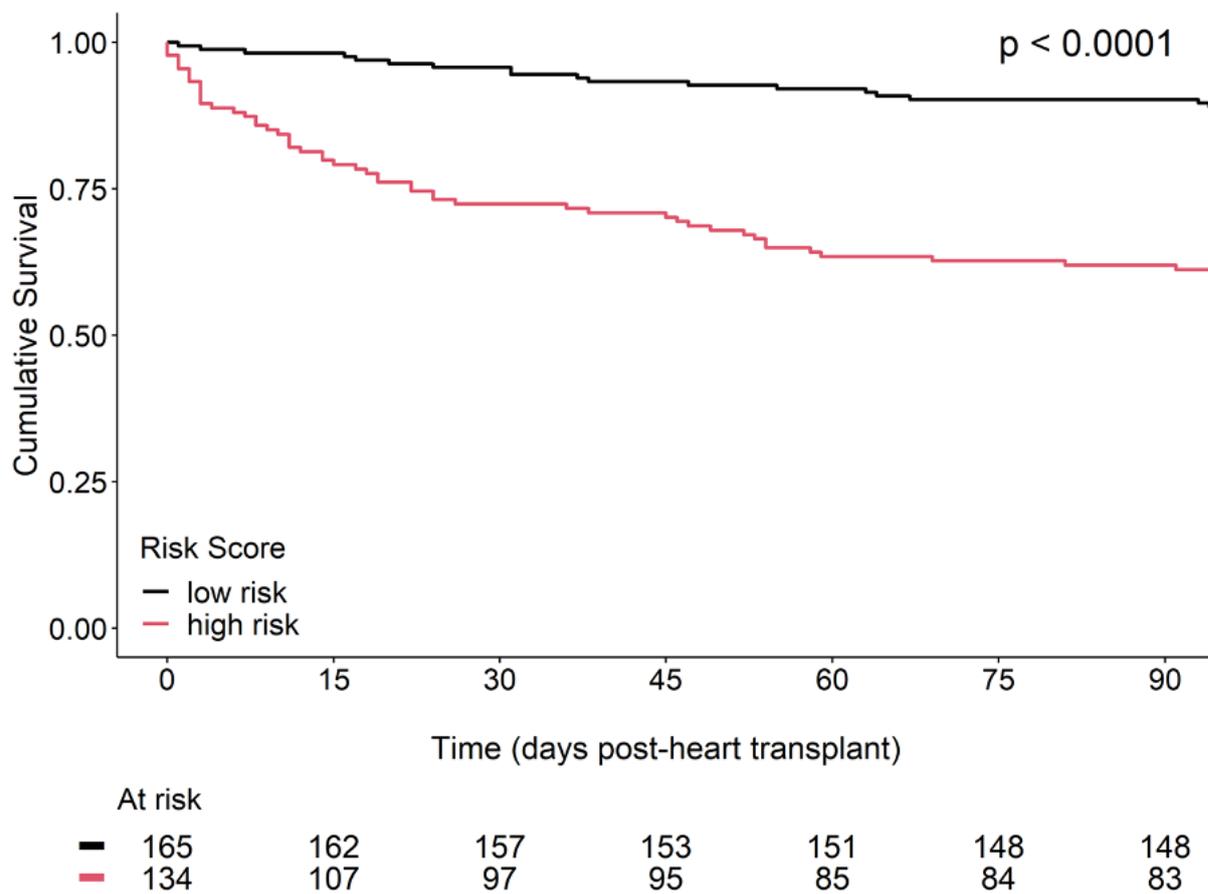
As estimativas de sobrevida utilizando o método de Kaplan-Meier foram calculadas e estratificadas conforme os grupos de risco. As taxas de mortalidade em 30 dias e em

um ano para o grupo de risco elevado (> 20 pontos) versus grupo de baixo risco (<=20 pontos) foram: 27.6% - 7.9% e 44% - 14,6%, respectivamente (p<0,01). O grupo de baixo risco perioperatório (< 20 pontos), apresentou sobrevida de 92% em 30 dias e de 85.4% ao final do primeiro ano após TC. Os gráficos 2 e 2A mostram as curvas de Kaplan-Meier por grupo de pontuação de risco. O HR para o grupo de alto risco de morte ao final do primeiro ano foi de 3,81 (IC 95% 2,37 - 6,14).

## Sobrevida Global



**Gráfico 1:** Sobrevida Global dos pacientes Transplantados



**Gráfico 2:** Curvas de sobrevivência estratificadas por grupos de risco baseados na pontuação do escore.

**Tabela 3:** Variáveis associadas a sobrevida em 1 anos após TC (Análise Multivariada)

Variável	Categoria	Score	HR	IC (95%)	p
<b>SOFA</b>	<5	<b>0</b>			
	>=5	<b>8</b>	1.828	1.131 2.955	0.014
<b>Clearance Creatinina</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	>=83.8	<b>0</b>			
	>41.9 e <83.8	<b>5</b>	1.553	0.800 3.015	0.194
	<=41,91	<b>19</b>	2.880	1.468 5.652	0.002
<b>Proteína C Reativa</b> (mg/dL)	<=6	<b>0</b>			
	>6 e <33.3	<b>5</b>	1.476	0.763 2.855	0.248
	>=33.3	<b>11</b>	2.136	1.063 4.291	0.033
<b>Leucócitos</b> (Leucócitos /mm <sup>3</sup> )	<=5590	<b>0</b>			
	>5590 e <9237.5	<b>3</b>	1.259	0.687 2.309	0.456
	> =9237.5	<b>11</b>	2.073	1.088 3.952	0.027

HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança

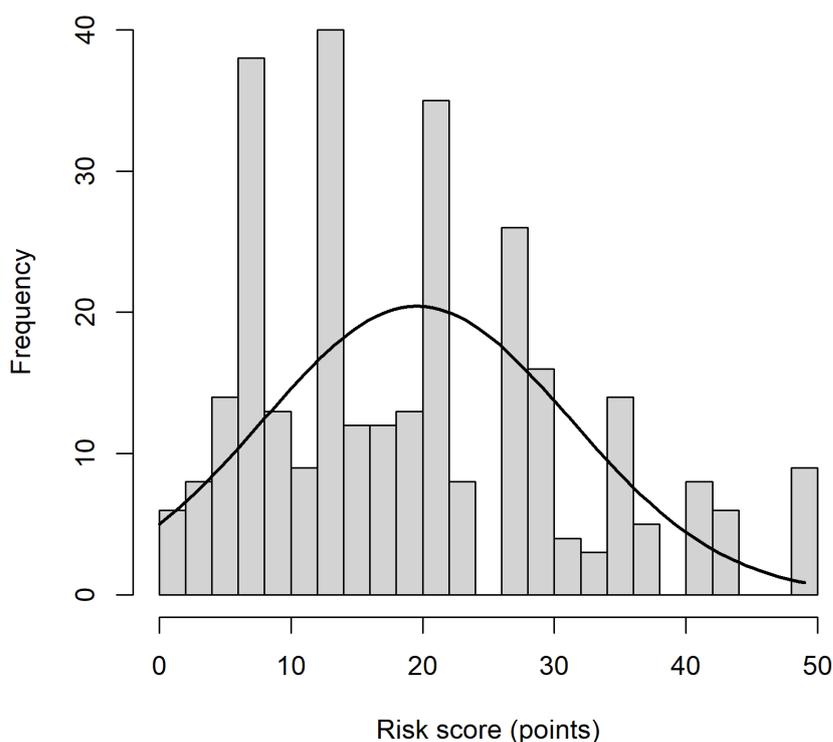
O modelo estatístico mostrou um teste de razão de verossimilhança significativo ( $p < 0,001$ ) e uma forte capacidade de discriminar os resultados (AUC igual a 0,748 e igual a 0,742 após validação interna usando modelo bootstrap com 2.000 análises e ajuste para otimismo). O teste de Hosmer-Lemeshow não foi significativo, indicando uma boa calibração do modelo final (Tabela 4).

**Tabela 4:** Resultados de discriminação e calibração da classificação de risco com base no modelo final

<b>Estatística</b>	<b>30 dias</b>	<b>6 meses</b>	<b>1 ano</b>
<b>Acurácia</b>	65.22% [59.52%; 70.61%]	65.89% [60.21%; 71.25%]	66.89% [61.24%; 72.20%]
<b>Sensibilidade</b>	84.09% [69.93%; 93.36%]	71.05% [59.51%; 80.89%]	71.08% [60.09%; 80.52%]
<b>Especificidade</b>	61.96% [55.69%; 67.95%]	64.13% [57.45%; 70.42%]	65.28% [58.52%; 71.61%]
<b>PPV</b>	27.61% [20.24%; 36.00%]	40.30% [31.92%; 49.11%]	44.03% [38.50%; 49.72%]
<b>NPV</b>	95.76% [91.45%; 98.28%]	86.67% [80.51%; 91.45%]	85.45% [80.53%; 89.30%]
<b>H-L</b>	P=0.268	P=0.1014	P=0.1938

VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; H-L, teste de Hosmer-Lemeshow

Os valores de pontuação do escore foram centrados numa média de 19,5 pontos, com um desvio padrão (DP) de 11,6 pontos e valores de intervalo entre 0 e 49 (Gráfico 3). A análise da curva ROC indicou que uma pontuação de 20 pontos foi o ponto de corte ideal para discriminar óbito dentro de 30 dias, 6 meses e 1 ano após o TC (Tabela 4).



**Gráfico 3:** Distribuição de frequência da pontuação do escore de risco, em pontos.

## **Discussão**

A gravidade da insuficiência cardíaca avançada em doentes que recebem apenas tratamento clínico otimizado pode ser estimada pela mortalidade deste grupo, que pode atingir 75% no espaço de um ano, com uma taxa de sobrevivência aos dois anos de apenas 8% <sup>11</sup>. O transplante cardíaco (TC) é o tratamento de escolha para esse grupo de pacientes, embora seja limitado pelo número de doadores disponíveis. Por conseguinte, um dos desafios mais importantes no transplante cardíaco continua a ser a utilização óptima dos corações de doadores. Em nossa coorte de pacientes submetidos a TC, em um centro de referência em cardiologia no Brasil, examinamos a relação entre fatores clínicos e laboratoriais de receptores e doadores de transplante cardíaco e a sobrevida pós-transplante no período de um ano. Nosso objetivo foi entender melhor os fatores associados à sobrevida no primeiro ano após TC em nossa população. Após ajuste multivariável, quatro variáveis observadas na última avaliação clínica nas 24 horas anteriores ao TC foram estatisticamente significativas na predição da mortalidade em um ano ( $p < 0,05$ ): escore SOFA máximo, clearance de creatinina, proteína C reativa e contagem de glóbulos brancos. Além disso, pacientes mais graves, com associação de vasopressores (adrenalina), pacientes em ventilação mecânica e pacientes com suporte hemodinâmico com dispositivos de assistência ventricular (VA ECMO) no momento do TC apresentaram maior mortalidade após procedimento.

As taxas de mortalidade no transplante cardíaco variam globalmente. Estas diferenças podem ser atribuídas aos critérios de seleção do doador e/ou à gravidade

do receptor. Para reduzir a mortalidade em lista de espera, pode ser considerada a expansão do pool de doadores, com utilização de doadores mais velhos, com comorbidades, por exemplo. No entanto, esta estratégia pode ter impacto na sobrevivência após o transplante.<sup>32,33</sup> Trivedi et al. analisaram os fatores de risco dos doadores, incluindo a idade do dador superior a 50 anos, o tempo de isquemia superior a 4 horas, a incompatibilidade de gênero e o diabetes, para estudar a sobrevivência após transplante cardíaco. Embora a literatura tenha estabelecido que o aumento dos fatores de risco do doador se associa a uma redução da sobrevida após o transplante, o impacto das variáveis clínicas do dador na mortalidade pós-TC parece ser menos significativo do que a condição clínica do receptor no momento do transplante <sup>34</sup>. Em nossa análise, considerando as características do doador de pacientes em fila de TC de urgência, não encontramos associação independente entre a condição clínica do doador e um prognóstico desfavorável após TC. Este achado pode estar relacionado com as características do doador, as quais mais frequentemente são de baixo risco, tal como estabelecido na literatura. Além disso, a escolha do doador pela nossa equipe de transplante cardíaco leva em consideração critérios rigorosos de seleção conforme as orientações da Sociedade Brasileira de Cardiologia e ISHLT. Esta padronização de critérios para eleição do doador pode estar associada aos achados em nossa análise.

O score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) é uma ferramenta amplamente utilizada em ambientes de cuidados intensivos para medir a gravidade da disfunção de orgânica e prever a mortalidade durante o internamento em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) <sup>35</sup>. O sistema de pontuação inclui variáveis clínicas relacionadas com a função cardiovascular, respiratória, hepática, renal, de coagulação e neurológica. O interesse em modelos de estratificação de risco

previamente validados em outros pacientes críticos de UTI, como o escore SOFA, surgiu também no contexto da doença cardiovascular avançada. Este interesse baseia-se nas semelhanças clínicas entre estes doentes e os doentes de uma UTI geral com disfunção multissistêmica. O objetivo é prever os resultados adversos para facilitar o planejamento dos cuidados e da intervenção terapêutica. Jentzer et al. avaliaram recentemente o valor preditivo do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) para mortalidade em uma população contemporânea de 9961 pacientes de UTI cardiológica<sup>36</sup>. A idade média dos pacientes foi de 67,5 anos, e a incidência de mortalidade hospitalar por todas as causas foi de 9,0%. O escore SOFA no Dia 1 previu a mortalidade hospitalar com boa capacidade de discriminação (área sob a curva ROC de 0,83). A pontuação do SOFA médio e máxima ao longo de vários dias de UTI apresentou uma capacidade de discriminação ainda maior. O estudo mostrou que uma maior mortalidade a curto prazo estava associada a uma disfunção orgânica progressiva, conforme indicado pelo aumento das pontuações do SOFA entre o dia 1 e o dia 2 da internação na UTI. Além disso, a mortalidade foi maior para pacientes com um escore SOFA maior ou igual a 4<sup>36,37</sup>. No nosso estudo, verificamos que os pacientes em lista de espera para transplante cardíaco tinham uma pontuação SOFA média de 4,2 no dia do transplante cardíaco. Esta pontuação reflete a gravidade da disfunção multiorgânica em decorrência do choque cardiogênico, apesar do suporte hemodinâmico máximo neste grupo de doentes com insuficiência cardíaca em fase terminal. Além disso, descobrimos que uma pontuação SOFA superior a 5 é um importante fator de risco para um prognóstico desfavorável no pós-operatório após o TC.

A disfunção renal representa um fator de risco independente para a mortalidade após cirurgia cardíaca. Em meta-análise recente de receptores de transplante cardíaco

revelou que as alterações nos níveis de creatinina estavam significativamente associadas ao aumento da mortalidade a um ano (HR 1,11 para cada aumento de 1,0 mg/dl no valor da creatinina, IC 95% 1,06 a 1,16)<sup>38</sup>. Além disso, o registro ISHLT<sup>17</sup> observou uma maior mortalidade ao final do primeiro ano após TC em doentes com uma TFG inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Em nossa análise, uma taxa de filtração glomerular inferior a 42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no momento do TC foi um preditor independente de redução da sobrevida em 1 ano.

Várias classes de marcadores inflamatórios têm sido descritas: citocinas/quimiocinas, proteínas de fase aguda (proteína C reativa [PCR] e amiloide sérico A), espécies reativas de oxigênio, entre outros. Recentemente, Qu et al. mostraram que a proteína C reativa > 6,2 mg/dl no momento da admissão na UTI estava associada a uma maior probabilidade de mortalidade na UTI, independentemente de o paciente ser séptico ou não<sup>39</sup>. Isso pode refletir a falta de especificidade da PCR em pacientes sépticos e não sépticos, sugerindo que a inflamação sistêmica pode estar associada a uma maior mortalidade em UTI. Nossa análise constatou que níveis mais elevados de PCR e contagem de leucócitos no dia do transplante cardíaco estavam associados a maior mortalidade pós-operatória.

A doença de Chagas é uma importante causa de insuficiência cardíaca avançada no Brasil. Apesar da preocupação inicial com a recorrência da doença de Chagas após TC devido a imunossupressão, o TC se firmou como um tratamento bem-sucedido para esses pacientes na América Latina<sup>40-42</sup>. Em nosso estudo, embora a doença de Chagas tenha sido a principal causa de insuficiência cardíaca em pacientes que necessitam de TC, não observamos um efeito significativo na sobrevida em um ano quando comparamos as diferentes etiologias de insuficiência cardíaca. Em uma análise recente, Furquim et al. também não encontrou diferença na sobrevida de

pacientes chagásicos independentemente do esquema de antiproliferativo utilizado no protocolo imunossupressor após o transplante <sup>41</sup>. Isto sugere que, embora a reativação da Doença de Chagas exija vigilância profiláctica, há uma boa resposta à terapêutica adequada e não afeta significativamente a sobrevida no primeiro ano pós-transplante.

Ao analisarmos a sobrevida da coorte, de modo geral, na nossa análise de 299 doentes transplantados cardíacos, o grupo de baixo risco teve uma probabilidade de sobrevivência de 92,1% aos 3 meses e de 85,4% ao final do primeiro ano, o que é semelhante às taxas de sobrevivência reportadas pelo Registo ISHLT. No entanto, em relação ao grupo completo, observou-se uma taxa de sobrevivência menor, possivelmente devido à maior gravidade do receptor, resultante de um maior grau de disfunção multiorgânica no momento do transplante cardíaco. Outra possível explicação que pode ser considerada é a experiência limitada na América Latina com suporte circulatório mecânico como ponte para o transplante cardíaco devido a restrições desta modalidade de tratamento atreladas ao alto custo vinculado.

## **7 Limitações do estudo**

A análise foi realizada em um único centro, resultando em um pequeno tamanho de amostra de pacientes em comparação com estudos semelhantes. Além disso, é importante validar este modelo em uma amostra independente. Este projeto está em andamento. Este modelo também não considera os riscos associados à permanência do paciente em lista de espera pelo TC. No entanto, poderá ser útil para avaliar o

passo seguinte na terapêutica de um doente com insuficiência cardíaca avançada, tendo em conta os recursos disponíveis.

## **8 Conclusões**

Esta análise identificou quatro preditores independentes de sobrevivência no período de um ano após transplante cardíaco na nossa população: escore SOFA máximo, clearance de creatinina, nível de PCR e contagem absoluta de leucócitos. Avaliações adicionais são necessárias para melhor compreender as métricas do modelo em populações externas.

## **9 Referências Bibliográficas:**

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Aug;111(2):230-289. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180153. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2019 Jan;112(1):116. PMID: 30335870.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi:

- 10.1161/CIR.0000000000001123. Epub 2023 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e622. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4):e4. PMID: 36695182.
- 3.** Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: *Cardiovasc Res*. 2023 Jun 13;119(6):1453. PMID: 35150240.
- 4.** Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501848.
- 5.** Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jun;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031. Epub 2015 Apr
- 6.** Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1614-9. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038. PMID: 15351160.
- 7.** Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1505-1535. doi: 10.1002/ejhf.1236. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29806100.
- 8.** Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--

2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24352519; PMCID: PMC5408159.

**9.** Brazilian Transplant Registry 2022\_ RBT 2022 (JAN/DEZ) - ABTO.

**10.** Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005. PMID: 15846257.

**11.** Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M; et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. *Ann Thorac Surg*. 1999 Mar;67(3):723-30. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00042-9. PMID: 10215217.

**12.** Lietz K, Long JW, Kfoury AG; et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):497-505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.691972. Epub 2007 Jul 16. PMID: 17638928.

**13.** Jorde UP, Saeed O, Koehl D; et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2023 Annual Report: Focus on Magnetically Levitated Devices. *Ann Thorac Surg*. 2024 Jan;117(1):33-44. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.11.004. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37944655.

**14.** Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "Stage D" heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal

Module (ADHERE LM). *Am Heart J*. 2008 Feb;155(2):339-47. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.020. Epub 2007 Dec 19. PMID: 18215606.

**15.** Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA; et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 31;75(12):1471-1487. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.034. PMID: 32216916.

**16.** Velleca A, Shullo MA, Dhital K; et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023 May;42(5): e1-e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015. Epub 2022 Dec 20. PMID: 37080658.

**17.** Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY; et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):951-64. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006. PMID: 24054804.

**18.** Smits JM, De Pauw M, de Vries E, et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr;31(4):387-97. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.005. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22177692.

**19.** Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E. Advanced Heart Failure: Definition, Epidemiology, and Clinical Course. *Heart Fail Clin*. 2021 Oct;17(4):533-545. doi: 10.1016/j.hfc.2021.06.002. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34511203.

**20.** Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W; et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):778-86. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778. PMID: 1999029.

- 21.** Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L; et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail.* 2013 Jul;6(4):763-72. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237. Epub 2013 May 14. PMID: 23674362.
- 22.** Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE; et al. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: Evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Feb;35(2):222-7. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.008. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26527533.
- 23.** Atik FA, Couto CF, de Souza SEM; et al. Outcomes of Orthotopic Heart Transplantation in the Setting of Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Feb;36(2):437-443. doi: 10.1053/j.jvca.2021.07.013. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34362644.
- 24.** Schiferer A, Zuckermann A, Dunkler D; et al. Acute Kidney Injury and Outcome After Heart Transplantation: Large Differences in Performance of Scoring Systems. *Transplantation.* 2016 Nov;100(11):2439-2446. doi: 10.1097/TP.0000000000001030. PMID: 26683512.
- 25.** Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI; et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Oct;35(10):1158-1169. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.017. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27772668.

- 26.** Almenar Bonet L. Spanish Heart Transplantation Registry. 20th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2008). *Rev Esp Cardiol*. 2009 Nov;62(11):1286-96. doi: 10.1016/s1885-5857(09)73356-0. PMID: 19889340.
- 27.** González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L; et al. Spanish Heart Transplant Teams. Spanish Heart Transplantation Registry. 27th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2015). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Nov;69(11):1071-1082. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2016.07.010. Epub 2016 Oct 1. Erratum in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Dec;70(12):1154-1155. doi: 10.1016/j.rec.2017.08.021. PMID: 27707562.
- 28.** Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R; et al. Usefulness of the INTERMACS Scale for predicting outcomes after urgent heart transplantation. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Mar;64(3):193-200. doi: 10.1016/j.recesp.2010.08.001. Epub 2011 Feb 12. PMID: 21316834.
- 29.** Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P; et al. Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Apr;33(4):327-40. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.027. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24661451.
- 30.** Cosío Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L; et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Dec;32(12):1187-95. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.004. PMID: 24263021.
- 31.** Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George TJ; 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. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.030. PMID: 21871277.

**32.** Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS. Heart transplantation following donation after circulatory death: Expanding the donor pool. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Sep;40(9):882-889. doi: 10.1016/j.healun.2021.03.011. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33994229.

**33.** Copeland H, Knezevic I, Baran DA, et al. Donor heart selection: Evidence-based guidelines for providers. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Jan;42(1):7-29. doi: 10.1016/j.healun.2022.08.030. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36357275; PMCID: PMC10284152.

**34.** Trivedi JR, Cheng A, Ising M, Lenneman, et al. Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring: A UNOS Database Analysis. *ASAIO J.* 2016 May-Jun;62(3):297-301. doi: 10.1097/MAT.0000000000000337. PMID: 26771395.

**35.** Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017 Jan 17;317(3):290-300. doi: 10.1001/jama.2016.20328. PMID: 28114553.

**36.** Jentzer JC, Bennett C, Wiley BM, et al; Predictive Value of the Sequential Organ Failure Assessment Score for Mortality in a Contemporary Cardiac Intensive Care Unit Population. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 10;7(6): e008169. doi: 10.1161/JAHA.117.008169. PMID: 29525785; PMCID: PMC5907568.

**37.** Jentzer JC, van Diepen S, Hollenberg SM, Lawler PR, Kashani KB. Shock Severity Assessment in Cardiac Intensive Care Unit Patients With Sepsis and Mixed Septic-

Cardiogenic Shock. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021 Dec 23;6(1):37-44. doi: 10.1016/j.mayocp iqo.2021.11.008. PMID: 35005436; PMCID: PMC8715298.

**38.** Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jan;104(2):151-160. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311435. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28855271.

**39.** Qu R, Hu L, Ling Y, et al. C-reactive protein concentration as a risk predictor of mortality in intensive care unit: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Nov 23;20(1):292. doi: 10.1186/s12871-020-01207-3. PMID: 33225902; PMCID: PMC7680994.

**40.** Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, Bocchi EA. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant*. 2010 Mar-Apr;24(2):E29-34. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01202.x. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20088914.

**41.** Furquim SR, Galbiati LC, Avila MS, Marcondes-Braga FG, Fukushima J, Mangini S, Seguro LFBDC, Campos IW, Strabelli TMV, Barone F, Paulo ARDSA, Ohe LA, Galante MC, Gaiotto FA, Bacal F. Survival of Heart Transplant Patients with Chagas' Disease Under Different Antiproliferative Immunosuppressive Regimens. *Arq Bras Cardiol*. 2023 Oct;120(10):e20230133. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230133. PMID: 37909604; PMCID: PMC10586812.

**42.** Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jun;71(6):1833-8. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02587-5. PMID: 11426756.

- 43.** Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Jun;36(6):597-603. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.006. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28284779.
- 44.** Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Oliveira GMM, et al. SBC Guideline on the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiomyopathy of Chagas Disease - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023 Jun 26;120(6):e20230269. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230269. PMID: 37377258; PMCID: PMC10344417.
- 45.** Singh TP, Cherikh WS, Hsich E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth pediatric heart transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Oct;40(10):1050-1059. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.022. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34420853; PMCID: PMC10281816.
- 46.** International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: adult heart transplantation report - 2020; Focus on Donor Trends. *Oct; 39(10): 1003-1049.*
- 47.** Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2375-80. doi: 10.1016/j.jicard.2013.01.262. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23465560.
- 48.** Paiva CE, Paiva BSR, de Paula Pântano N, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for ambulatory patients with advanced cancer. *Cancer Med.* 2018 Jul;7(7):3003-3010. doi: 10.1002/cam4.1582. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29856126; PMCID: PMC6051167.
- 27.** Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring

systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207. doi: 10.1186/cc8204. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20392287; PMCID: PMC2887099.

**49.** Chow E, Harth T, Hraby G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(3):209-18. doi: 10.1053/clon.2001.9256. PMID: 11527298.

**50.** 15. Siegel S, Castellan NJC Jr. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, 2nd edn New York, NY: McGraw-Hill Book Company; 1988. [[Google Scholar](#)]

**51.** Harrell F, Frank E. *Regression Modeling Strategies*. New York: Springer; 2001. [[Google Scholar](#)]

**52.** Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York, NY: Wiley; 1989. [[Google Scholar](#)]

**Tabelas:**

**Tabela 3A:** Características dos Doadores (Análise Univariada)

<b>Características dos Doadores</b>	<b>n</b>	<b>HR</b>	<b>IC (95%)</b>		<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	299	1.014	0.991	1.037	0.250
<b>Distância (Km)</b>					
<50	113	1			
51-100	40	0.610	0.305	1.217	0.161
101-200	41	0.247	0.088	0.688	0.008
>201	105	0.758	0.473	1.214	0.249
<b>Sexo</b>					
Masculino	245	1			
Feminino	54	0.998	0.571	1.743	0.994
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	299	1.023	0.953	1.098	0.533
<b>Mecanismo de Morte Encefálica</b>					
Trauma de Crânio	192	1			
AVC Hemorrágico	26	1.170	0.554	2.470	0.681
AVC Isquêmico	14	0.897	0.280	2.877	0.855
HSA	37	1.747	0.979	3.115	0.059
Anoxia	7	2.490	0.898	6.902	0.080
Tumor Cerebral	8	1.713	0.534	5.498	0.365
Abscesso Cerebral	2	0.000	0.000	Inf	0.959
Outro	13	0.908	0.283	2.912	0.870
<b>Hipertensão Arterial</b>					
Não	278	1			
Sim	21	2.129	1.129	4.013	0.020
<b>Parada Cardíaca</b>					
Não	272	1			
Sim	27	1.495	0.773	2.892	0.232
<b>Noradrenalina</b>					
Não	44	1			
Sim	255	1.604	0.804	3.201	0.180
<b>Noradrenalina dose (mcg/Kg/min)</b>	255	0.246	0.055	1.103	0.067
<b>Vasopressina</b>					
Não	214	1			
Sim	85	0.574	0.337	0.976	0.041
<b>Vasopressina dose (mcg/Kg/min)</b>	85	0.430	0.173	1.067	0.069
<b>Ecocardiograma</b>					
Não	138	1			
Normal	160	1.075	0.697	1.658	0.742

Alterado	1	0.000	0.000	Inf.	0.996
<b>*Infecção</b>					
Não	214	1			
Sim	80	1.186	0.742	1.896	0.476
<b>Tempo IOT *(h)</b>	298	1.00001	0.99997	1.00004	0.634
<b>Sódio mEq/L</b>	299	1.018	1.000	1.035	0.047
<b>Creatinina mg/dL</b>	299	0.963	0.863	1.074	0.495
<b>TGO mg/dL</b>	299	1.000	0.999	1.001	0.791
<b>TGP mg/dL</b>	299	1.000	0.998	1.001	0.718
<b>Hemoglobina mg/dL</b>	299	0.960	0.887	1.038	0.304
<b>Leucócitos / mm3</b>	299	1.000	1.000	1.000	0.024

HR, hazard ratio; CI, intervalo de confiança, AVC, Acidente Cerebrovascular, HSA, Hemorragia Subaracnóidea, IOT, Intubação Orotraqueal, \*Variáveis com valores faltantes

Tabela 5: Principais Causas de Óbito no primeiro ano

Causa morte – 1ano	n	(%)
Não conhecida	2	2.41
Choque Cardiogênico	3	3.61
Choque Vasoplégico	2	2.41
Disfunção de Múltiplos Órgãos	2	2.41
Disfunção Primária do Enxerto	16	19.28
Doença Vasculardo Enxerto	0	0.00
Hemorragia Cerebral (AVCh / HSA)	8	9.64
Hemorragia Intestinal (HDA)	4	4.82
Infecção	32	38.55
Outras Causas	7	8.43
Rejeição	7	8.43
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>27.75</b>

Tabela 6:

**Rejeição e Reativação de Chagas no primeiro (Análise Univariada)**

	n	HR	IC (95%)		p
<b>Rejeição Celular (1 ano)</b>					
Não	59	1			
Sim	182	0.49	0.22	1.08	0.079
<b>Rejeição Humoral (1 ano)</b>					
Não	217	1			
Sim	23	3.13	1.25	7.85	0.01
<b>Reativação Chagas (1 ano)</b>					
Não	61	1			
Sim	25	1.37	0.40	4.68	0.61

HR, hazard ratio; IC, Intervalo de Confiança

**Gráficos:**

**Gráfico 2 A:** Sobrevida dos pacientes em 1 ano conforme quartis do Escore de Risco

