

# AVALIAÇÃO DE UMA COORTE DE TRANSPLANTE CARDÍACO POR ESCORE RELACIONADO AO DOADOR

## ASSESSMENT OF A HEART TRANSPLANTATION COHORT USING A DONOR-RELATED SCORING SYSTEM

### RESUMO

Marcely Gimenes Bonatto<sup>1</sup>  
 Laura Leite da Escóssia  
 Marinho<sup>1</sup>  
 Marina Hoff de Lima Tonin<sup>1</sup>  
 Sandrigo Mangini<sup>1</sup>  
 Luís Fernando Bernal da  
 Costa Seguro<sup>1</sup>  
 Mônica Samuel Ávila<sup>1</sup>  
 Fabiana Goulart Marcondes  
 Braga<sup>1</sup>  
 Iáscara Wozniak Campos<sup>1</sup>  
 Ana Maria Peixoto Cardoso  
 Duque<sup>1</sup>  
 Audrey de Paula<sup>1</sup>  
 Jaqueline Melo<sup>1</sup>  
 Fernanda Barone<sup>1</sup>  
 Fernando Bacal<sup>1</sup>

1. Instituto do Coração (INCOR) da  
 Universidade de São Paulo (USP),  
 São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
 Marcely Gimenes Bonatto .Avenida  
 Sete de Setembro, 4079.  
 CEP 80250-210. Curitiba, PR, Brasil.  
 marcelybonatto@gmail.com

Recebido em 31/10/2018,  
 Aceito em 11/04/2019

**Introdução:** Existem poucos sistemas de avaliação de mortalidade após transplante cardíaco (TC) que se baseiem em fatores relacionados com o doador e que sejam capazes de prever o prognóstico. Identificar características dos doadores que têm impacto na sobrevida depois do TC pode contribuir para melhorar os resultados e a alocação de órgãos. Aplicamos um sistema de avaliação americano para prever a mortalidade pós-TC em uma coorte brasileira. **Objetivo:** Avaliar um escore americano como preditor de mortalidade depois de TC em uma coorte brasileira. **Métodos:** Análise de uma base de dados de um centro de TC brasileiro de 2013 a 2015. Foram avaliadas quatro características dos doadores: tempo de isquemia, idade do doador, discordância racial doador/receptor e a função renal do doador. A sobrevida foi estimada pelo teste de *log-rank* em faixas de pontuação pré-determinadas. **Resultados:** Foram 110 doadores, 89% homens e 62% brancos. A principal causa de morte foi trauma (66,6%). Os doadores tinham em média 29,8 anos, 18,6 de relação Nitrogênio da ureia sanguínea / Creatinina, 175 minutos de tempo de isquemia e 42% de discordância racial com o receptor. Não houve diferença de sobrevida entre as faixas de pontuação. **Conclusão:** Apesar de preditor de mortalidade após transplante cardíaco em uma população americana, esse escore não foi útil para uma coorte de transplante brasileira. As diferenças, inclusive a alta taxa de miscigenação pode ser uma explicação para esses achados.

**Descritores:** Transplante; Transplante de Coração; Doadores.

### ABSTRACT

**Introduction:** There are few systems to assess mortality after heart transplantation (CT) that are based on donor-related factors and can predict prognosis. Identifying donor characteristics that impact post-CT survival can contribute to improved outcomes and organ allocation. We applied a US evaluation system to predict mortality after CT in a Brazilian cohort. **Objective:** To evaluate an American score as a predictor of mortality following CT in a Brazilian cohort. **Method:** Database analysis of a Brazilian CT center from 2013 to 2015. Four donor characteristics were evaluated: ischemia time, donor age, donor-recipient race mismatch, and donor renal function. Survival was estimated by the *log-rank* test in predetermined score ranges. **Results:** There were 110 donors, 89% male and 62% white. The main cause of death was trauma (66.6%). Donors had a mean age of 29.8 years, a mean blood urea nitrogen / creatinine ratio of 18.6, a mean ischemia time of 175 minutes, and race mismatch with the recipient of 42%. There was no difference in survival between the score ranges. **Conclusion:** Although it was a predictor of mortality after cardiac transplantation in an American population, this score was not useful for a Brazilian transplant cohort. Differences, including the high rate of miscegenation, may explain these findings.

**Keywords:** Transplantation; Heart Transplantation; Donors.

### INTRODUÇÃO

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma doença grave e de grande prevalência, afetando atualmente mais de 23 milhões de pessoas no mundo.<sup>1</sup> Nas últimas décadas, graças ao aumento da expectativa de vida da população e a melhora

no tratamento de doenças cardiovasculares é esperado que um número cada vez maior de pessoas desenvolva IC.<sup>2</sup>

O transplante cardíaco (TC) é o tratamento padrão-ouro na fase avançada da doença. Entretanto, o número de órgãos disponíveis ainda é pequeno quando comparado ao número

de pacientes que precisam do procedimento. Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) estimam que seria necessário um aumento de 4,34 vezes o número de TC no Brasil para atender a demanda.<sup>3</sup> Dispositivos de assistência ventricular de destino, são opções emergentes no tratamento desses pacientes, mas têm custos elevados o que os torna frequentemente inacessíveis para a maior parte da população brasileira. Nesse cenário, é fundamental estabelecer um uso racional dos órgãos doados, alocando-os em receptores nos quais o procedimento tem maior chance de sucesso.

Com esse intuito, alguns estudos buscaram avaliar características dos receptores que apresentam impacto prognóstico após o transplante e isso possibilitou a criação de escores de avaliação do receptor.<sup>4,5</sup>

Por outro lado, existem poucas avaliações de mortalidade após transplante cardíaco baseadas em fatores relacionados ao doador. Dessa maneira, desenvolver um escore que avalie características do doador determinantes para o sucesso do procedimento pode ajudar substancialmente na seleção de órgãos.<sup>5,6</sup>

Com esse objetivo, foi criado em 2012 um escore americano para avaliação de doadores de coração. Esse escore demonstrou grande poder prognóstico ao discriminar, a partir de quatro características relacionadas ao doador, a mortalidade de receptores de TC.<sup>7</sup>

No Brasil, extrapola-se o uso desses sistemas de avaliação, mas não existem estudos que validem esses escores em nossa população.

O objetivo desse trabalho é avaliar a aplicabilidade de um escore americano como preditor de mortalidade após TC em uma coorte brasileira.

## MÉTODOS

Foi analisada uma base de dados de 110 doadores de coração de um centro brasileiro de TC no período de 2013 a 2015. Esses doadores foram pontuados de acordo com um escore de avaliação americano composto por quatro variáveis que se mostraram fortemente associadas à mortalidade do receptor: tempo de isquemia, idade do doador, discordância racial doador/receptor e a função renal do doador representada por BUN (*blood urea nitrogen*)/creatinina. O tempo de isquemia, definido em minutos, envolveu o momento de clampeamento da aorta no doador, até a reperusão do coração no receptor, após o implante. A idade do doador foi definida em anos, conforme a informação gerada pela OPO responsável pela oferta dos doadores. Em relação às raças, foram definidas como x,y,z havendo *mismatch* quando não ocorreu compatibilidade. A relação BUN/Creatinina foi estabelecida a partir da uréia e creatinina (em mg/dL) no dia do explante, convertida a BUN após divisão por 2,14. A relação foi considerada alterada quando >30, pois no estudo americano, esse grupo de pacientes apresentou aumento da mortalidade em um ano quando comparado àqueles com relação <30. Cada resultado dessas variáveis gerou uma pontuação que somada definiu a pontuação final do doador. De acordo com o esse valor, o doador foi alocado em uma das faixas de pontuação (Tabela 1). A sobrevida do receptor após o transplante foi estimada para cada uma dessas faixas usando o *long-rank test*.<sup>7</sup>

Tabela 1. Escore aplicado nos doadores de coração.

Variável	Pontuação
<b>Tempo de isquemia</b>	
< 2 horas	1
2 – 3,9 horas	2
4 – 5,9 horas	3
6 – 7,9 horas	4
8 horas ou mais	5
<b>Idade do doador</b>	
Menos de 40 anos	0
40-49 anos	3
50 anos ou mais	5
Mismatch de raça entre o doador e o receptor	2
Relação BUN/creatinina > ou = 30	3
Faixas de pontuação	0-2   3-5   6-8   9-15

## RESULTADOS

Foram analisados 110 doadores do banco de dados do hospital do coração (INCOR) no período de 2013 a 2015 dos quais 89% homens e 62% brancos. A principal causa de morte encefálica foi trauma (66,6%) seguida de hemorragia subaracnoide e acidente vascular encefálico hemorrágico (23%) o que não diferencia da maioria das causas encontradas na literatura. Os doadores tinham em média 29,8 anos, considerados, portanto, doadores jovens. Em nossos achados apenas um doador tinha idade de 50 anos, o que dificulta a comparação dessa variável como fator de mau prognóstico.

A medida da concentração de ureia no sangue total, no soro ou no plasma é conhecida como nitrogênio ureico sanguíneo ou BUN (*Blood Urea Nitrogen*). Em nosso trabalho usamos a relação BUN/creatinina onde o BUN foi calculado através da divisão do valor da ureia pela constante 2,14 e definida como alterada valores da relação BUN/creatinina maiores que 30. A média da relação encontrada foi 18,6 o que não foi relacionado a maior mortalidade tendo em vista que a literatura reforça que apenas relações maiores que 30 são preditores de elevação de mortalidade. Nossa maior relação BUN/creatinina foi de 71, em um doador de 22 anos.

O tempo médio de isquemia foi de 175 minutos. Existe uma forte correlação entre o tempo de isquemia e a sobrevida em um ano. Tempos de isquemia maiores que 480 minutos estão associados à aumento de 16,6% de mortalidade em relação a tempos menores, de até 120 minutos.<sup>7</sup> O tempo de isquemia da coorte brasileira foi menor que da americana, porém, essa diferença não teve impacto na sobrevida.

A discordância racial foi uma variável importante encontrada na coorte americana onde doadores discordantes tiveram uma mortalidade de 15,8% em comparação com 14,1% para pacientes pareados (p 0,004).<sup>7</sup> Em nosso estudo 42% dos doadores tinham discordância racial com o receptor, demonstrando que o Brasil é um país de elevada miscigenação.

A prevalência de acordo com as faixas de pontuação do escore foi de 30,6% para 0-2 pontos, 53,15% para 3-5 pontos, 14,4% para 6-8 pontos e 0,9% para 9-15 pontos. Não houve diferença de sobrevida entre as faixas (0-2 pontos: 669 dias, 3-5 pontos: 634 dias, 6-8 pontos: 527 dias e 9-15 pontos: 662 dias; p 0,78) (Figura 1).

Contudo, os itens que mais pontuaram no escore americano e que, portanto, tiveram maior correlação com a mortalidade

(relação BUN/creatinina maior que 30; idade do doador maior que 50 anos e tempo de isquemia maior que 480 minutos) não foram evidenciados em nossa coorte. A maioria dos nossos pacientes obtiveram pontuação entre 3-5 pontos. A realidade dos doadores brasileiros é diferente dos doadores americanos. No Brasil a grande maioria é jovem, previamente hígidos, com função renal boa, e não apresentamos grandes tempos de isquemia pois as captações a distância são poucas. O maior tempo de isquemia encontrado foi de 306 minutos. Esses achados corroboram a necessidade de desenvolver um escore voltado para a realidade brasileira.

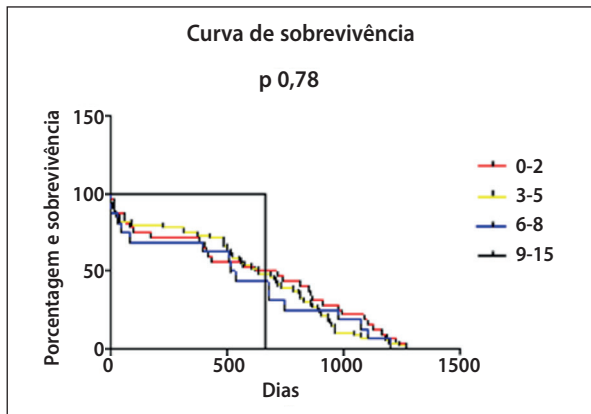


Figura 1. Sobrevida do receptor de acordo com a pontuação no score do doador.

## DISCUSSÃO

Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, mostram que em 2017 foram realizados 380 TC no Brasil, muito abaixo da necessidade estimada de 1.649 transplantes. Nesse cenário, estabelecer um uso racional dos enxertos com critérios de alocação que garantam maior chance de sucesso ao procedimento é fundamental. Além disso, somente 11,1% dos órgãos ofertados são aceitos, o que mostra um baixo nível de aproveitamento.<sup>3</sup> Melhorias nas condições de manutenção do doador e o estabelecimento de quais fatores realmente tem impacto na sobrevida do receptor poderiam contribuir para aumentar o aproveitamento desses órgãos e o número de transplantes. Vários estudos foram desenvolvidos buscando identificar fatores prognósticos pós transplante cardíaco relacionados a variáveis do doador, receptor ou ambos.<sup>4,5,7</sup>

Em 2012 foi publicado um score chamado *Heart Transplant Risk Donor Index (RDI)* que através de quatro variáveis (idade do doador, tempo de isquemia, função renal e mismatch de raça) avalia o impacto na sobrevida do receptor após transplante. Esse escore foi desenvolvido e testado em um coorte americana e mostrou ter bom poder discriminatório entre a pontuação do escore (faixa de risco do doador) e a sobrevida do receptor sendo, portanto, útil no processo de aceite e distribuição de órgãos. Cada aumento de um ponto no escore correspondeu ao aumento de 9% e 13% no risco de mortalidade em um ano do receptor no corte de derivação e validação do score, respectivamente. O aumento da pontuação do escore também foi relacionado à pior sobrevida no seguimento de cinco anos.<sup>7</sup>

Nosso trabalho testou esse mesmo escore em uma coorte brasileira. Quando avaliados em relação às quatro variáveis a

maioria dos pacientes das duas coortes esteve classificado na mesma faixa de pontuação entre 3-5 pontos, entretanto, em nossos resultados o escore não foi capaz de discriminar a sobrevida do receptor.

A primeira variável analisada foi a idade do doador. A importância dessa variável está de acordo com o resultado de diversos estudos que mostraram que quanto maior a idade do doador, pior o resultado do transplante e a maior a chance de desenvolver doença vascular do enxerto.<sup>5,8</sup>

A segunda variável foi o tempo de isquemia, também bem estabelecida na literatura como importante fator prognóstico. Existem dados que sugerem que o tempo de isquemia tenha importância maior em receptores de idade mais avançada, onde o aumento do tempo de isquemia leva a resultados piores que em receptores mais jovens.<sup>8,9</sup>

A média de idade dos doadores e o tempo médio de isquemia da coorte americana foi de 31,3 anos e 186 minutos, respectivamente, um pouco maior que dos doadores da coorte brasileira 29,8 anos e 175 minutos, o que acreditamos não ser suficiente para explicar a diferença nos resultados.

O terceiro item avalia a relação BUN/creatinina do doador que parece muito menos provável de refletir a qualidade do coração do doador, do que por exemplo, variáveis ecocardiográficas do coração do doador (função ventricular, espessura de parede).<sup>8</sup> Assim como em nosso estudo, a maioria dos pacientes na coorte americana apresentou relação BUN/creatinina < 30.<sup>7</sup>

Por fim, o último item considerado diz respeito ao *mismatch* de raça entre o doador e o receptor, e foi mais frequente na coorte brasileira. A classificação racial em países de importante miscigenação, onde existe uma grande heterogeneidade genética como o Brasil é complexa. Estudos mostram uma baixa correlação entre aparência física (características morfológicas) e genéticas. Em um grupo de homens brasileiros autodenominados brancos, de diferentes regiões do país, a linhagem patriarcal, analisada pelo cromossomo Y demonstrou origem majoritariamente europeia. Já a avaliação da linhagem matriarcal pelo DNA mitocondrial, demonstrou influência indígena em 33% e africana em 28%, refletindo a história da colonização do país.<sup>10</sup> Dessa forma, é difícil alocar uma população tão miscigenada em categorias de raça definidas (brancos, pardos ou negros). Acreditamos que essa variável pode ter influenciado significativamente na perda de poder discriminatório desse escore na população brasileira.

Outros estudos chamam atenção para importância de *mismatch* de gênero (doador do sexo feminino e receptor do sexo masculino), morte encefálica por acidente vascular hemorrágico, história de câncer, desproporção de tamanho doador/receptor, doses de drogas vasoativas e o tipo de cardioplegia.<sup>6,9</sup>

Em 2016 foi desenvolvido pela UNOS (*United Network for organ sharing*) um escore misto baseado em características do doador e do receptor que mostrou associação com a sobrevida após 30 dias, um ano e cinco anos do transplante. A associação de doador e receptor de baixo risco tem sobrevida estimada de 83% em cinco anos. Na combinação de doadores e receptores de alto risco, a sobrevida estimada cai para 49% em cinco anos. No espectro de risco, a associação de doador de alto risco e receptor de baixo risco apresentou melhores taxas de sobrevida que a combinação oposta,<sup>5</sup> demonstrando que a saúde do receptor parece ter mais influência que a do doador no resultado do procedimento.<sup>5,11,12</sup>

Atualmente, vem sendo revisto o processo de avaliação de doadores. Uma publicação recente mostrou que o uso de órgãos considerados de risco pode ter resultados melhores do que manter o paciente em fila de transplante, especialmente em receptores em situação de prioridade. Nesse contexto, de acordo com o estado de saúde do receptor pode ser considerado o uso de enxertos de doadores com história de hipertensão, diabetes, uso de drogas, janela imunológica para hepatite C, após parada cardiocirculatória e com disfunção ventricular provavelmente causada pelas alterações inerentes à morte cerebral.<sup>8,13</sup>

## CONCLUSÃO

Apesar de ter se mostrado um forte preditor de mortalidade após transplante de coração em uma população americana, esse escore não foi útil para uma coorte de transplante brasileira. Diferenças incluindo a dificuldade em

caracterizar *mismatch* racial pela alta taxa de miscigenação pode ter contribuído para esses achados e apontam para a necessidade de desenvolver novos sistemas de avaliação voltado para a realidade brasileira.

Além disso, a literatura vem demonstrando que a saúde do receptor parece ser mais importante para o sucesso do transplante que a do doador.<sup>5,11,12</sup> Portanto, novas reflexões devem ser realizadas para determinar quais critérios realmente devem ser utilizados na avaliação do coração do doador, otimizando assim o aproveitamento de órgãos e aumentando o número de TCs.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** MGB, LLEM e MHLT foram os principais contribuintes na pesquisa bibliográfica e elaboração do manuscrito. LFBCS, MSA, FGMB, IWC reuniram dados clínicos relacionados aos receptores. FB, AMPCD, AP, JM realizaram a coleta de dados referente aos doadores. SM e FB analisaram os dados da análise estatística, orientaram o trabalho e fizeram a revisão do manuscrito. Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). 2017;23(4):1-100.
4. 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;92(3):914-21; discussion 921-2.
5. Trivedi JR, Cheng A, Ising M, Lenneman A, Birks E, Slaughter MS. Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring: A UNOS Database Analysis. *ASAIO J.* 2016;62(3): 297-301.
6. Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, Castillero E, Takayama H, Schulze PC. Cardiac Donor Risk Factors Predictive of Short-Term Heart Transplant Recipient Mortality. An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc.* 2015; 47(10):2944-51.
7. Weiss ES, Allen JG, Kilic A, Russell SD, Baumgarther WA, Conte JV, et al. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3): 266-73.
8. Khush KK. Donor selection in the modern era. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):126-34.
9. Fiorelli AI, Stolf NA, Pego-Fernandes PM, Oliveira Junior JL, Santos RH, Contreras CA, et al. Recommendations for use of marginal donors in heart transplantation: Brazilian Association of Organs Transplantation guideline. *Transplant Proc.* 2011;43(1):211-5.
10. Santos RV, da Silva GO, Gibbon S. Pharmacogenomics, human genetic diversity and the incorporation and rejection of color/race in Brazil. *Biosocieties.* 2015;10(1):48-69.
11. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):300-9.
12. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(5):1268-75 .
13. Beck DL. Higher-Risk Donor Hearts May Offer Better Survival Than Waiting. *Medscape.* 2018;.