

Avaliação de Fatores Prognósticos da Insuficiência Cardíaca em Pacientes Encaminhados para Avaliação de Transplante Cardíaco

Evaluation of Heart Failure Prognostic Factors in Patients Referred for Heart Transplantation

Cleópatra Medina Noronha Areosa, Dirceu Rodrigues Almeida, Antônio Carlos C. de Carvalho, Angelo A. V. de Paola

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Objetivos: Avaliar a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca encaminhados para transplante cardíaco, e identificar os fatores de pior prognóstico a fim de estabelecer um escore para reconhecer os pacientes de maior risco de óbito.

Métodos: Foram avaliados 330 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 12 e 74 anos, encaminhados para transplante cardíaco no período de janeiro de 1986 a novembro de 2001. Foi feita análise de variáveis clínicas e laboratoriais, e de dados de eletrocardiografia, Holter, ecocardiografia e ventriculografia radioisotópica.

Resultados: O período mediano de acompanhamento foi de cinco anos e a sobrevida dos pacientes no primeiro ano foi de 84,5%, no segundo ano foi de 74,3%, no terceiro ano foi de 68,9%, no quarto ano foi de 64,8% e, no quinto ano, foi de 60,5%. As variáveis prognósticas selecionadas na análise univariada, estatisticamente significantes, foram: idade, etiologia chagásica, classes funcionais III e IV, ortopnéia, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, pressão de pulso, uréia plasmática, sódio plasmático, glicemia, albumina, bilirrubina, hemoglobina e frequência cardíaca média. As variáveis prognósticas na análise multivariada estatisticamente significantes foram: fração de ejeção, uréia e hemoglobina. O escore de risco foi calculado de acordo com a fórmula: $RR = \exp[(-0,0942401 \times \text{fração de ejeção}) + (0,0105207 \times \text{uréia}) + (-0,2974991 \times \text{hemoglobina}) + (-0,0132898 \times \text{idade}) + (-0,0099115 \times \text{glicemia})]$, discriminando a população com maior probabilidade de óbito.

Conclusão: Apesar da sobrevida satisfatória, trata-se de amostra de pacientes com insuficiência cardíaca grave, sugerindo que esses pacientes podem ser mantidos em tratamento clínico otimizado até que apresentem deterioração clínica persistente. A fração de ejeção, os diâmetros ventriculares e a classe funcional não devem ser usados de forma isolada para indicação de transplante cardíaco. O escore de risco pode ser útil para discriminar a população com pior prognóstico. (Arq Bras Cardiol 2007;88(6):667-673)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, transplante cardíaco, sobrevida, fatores prognósticos.

Summary

Objectives: To evaluate the survival of patients with heart failure submitted to cardiac transplantation screening as well as identify poor prognostic factors using a risk score to identify patients with higher death risk.

Methods: 330 male and female patients aged 12 to 74 years old, referred for heart transplantation from January 1986 to November 2001 were evaluated. Clinical, laboratory, electrocardiographic, Holter monitoring, echocardiographic and radionuclide ventriculography data were analyzed.

Results: The median follow up period was 5 years; patients' survival rate was 84.5% in the first year, 74.3% in the second year, 68.9% in the third year and 60.5% in the fifth year. The prognostic variables selected through the univariate analysis were: age, Chagas' disease etiology for cardiomyopathy, NYHA functional classes III and IV, orthopnea, systolic blood pressure, mean blood pressure, pulse pressure, plasma urea, sodium, glucose, albumin, bilirubin, hemoglobin, and mean heart rate. The prognostic variables at the multivariate analysis were: ejection fraction, blood urea, and hemoglobin. The risk score: $RR = \exp[(-0.0942401 \times \text{ejection fraction}) + (0.0105207 \times \text{blood urea}) + (-0.2974991 \times \text{hemoglobin}) + (-0.0132898 \times \text{age}) + (-0.0099115 \times \text{blood glucose})]$ discriminated the population with a higher death risk.

Conclusion: Patients' survival was satisfactory despite heart failure severity, suggesting they can be maintained on optimized clinical treatment until persistent clinical deterioration takes place. Ejection fraction, ventricular diameters, and clinical functional class alone should not be used as an indication for heart transplantation. The risk score could help discriminate the population with the poorest prognosis. (Arq Bras Cardiol 2007;88(6):590-595)

Key words: Heart failure, cardiac transplantation, survival, prognostic factors.

Correspondência: Cleópatra Medina Noronha Areosa -
Rua Tóquio, 160/101 - Bloco Açai - 69045-200 - Manaus, AM - Brasil
E-mail: cmedina@cardiol.br

Artigo recebido em 06/06/06; revisado recebido em 08/11/06; aceito em 17/01/07.

Introdução

Aproximadamente cinco milhões pessoas, nos Estados Unidos, têm insuficiência cardíaca (IC), com incidência de 10/1.000 entre indivíduos com mais de 65 anos. A IC é a causa de aproximadamente 20% de todas as admissões hospitalares entre pessoas com mais de 65 anos¹. No Brasil, a importância da IC tem igual magnitude e, segundo os dados do Ministério da Saúde (DATASUS/2000), existem dois milhões de pacientes com IC e 240 mil novos casos têm sido diagnosticados anualmente². A despeito dos avanços terapêuticos ocorridos nas duas últimas décadas, a IC é uma doença de grave prognóstico, com mortalidade anual de 30% a 50% para os pacientes mais graves³. O transplante cardíaco é atualmente a única alternativa cirúrgica amplamente aceita para tratar pacientes com IC grave, porém existem limitações, criadas pela maior demanda de receptores diante da escassez permanente de doadores. A prioridade de transplante para os pacientes hospitalizados em condições críticas é mundialmente aceita. Já para os pacientes ambulatoriais, as condições que estão associadas à mortalidade da IC (fatores prognósticos), têm sido utilizadas como determinantes da indicação ao transplante e, o tempo de espera na lista, no Brasil e em outros países, como critério de prioridade nesse grupo de pacientes.

Os fatores que motivaram a realização deste estudo foram: encontrar fatores prognósticos da IC em nosso meio, que contemplassem parâmetros clínicos e que pudessem contribuir para a identificação de pacientes com maior risco de óbito, entre os encaminhados para transplante cardíaco, e tentar estabelecer um escore de risco com esses fatores.

Métodos

O grupo de estudo consistiu de 330 pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco, no período de janeiro de 1986 a novembro de 2001, em centro de referência para transplante cardíaco. A média de idade foi de 43 ± 12 anos (variando de 12 a 74 anos), 77,3% dos pacientes eram do sexo masculino, com IC crônica (124 com cardiomiopatia dilatada idiopática, 94 com cardiomiopatia chagásica, 64 com cardiopatia isquêmica e 48 com cardiopatia de outras etiologias). Foram selecionados os pacientes que preencheram os seguintes critérios: idade de 12 a 75 anos, fração de ejeção ventricular esquerda $< 40\%$ pela ecocardiografia bidimensional ou pela ventriculografia radioisotópica, IC sintomática classe funcional II, III e IV da New York Heart Association (NYHA) com terapia farmacológica convencional, e com encaminhamento para transplante cardíaco. Foram excluídos os pacientes apresentando doenças graves concomitantes que pudessem comprometer o prognóstico (doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência hepática, diabetes melito insulino-dependente, acidente vascular cerebral com seqüela grave e demência), sorologia positiva para vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), e insuficiência renal crônica em tratamento dialítico. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O tempo inicial de entrada no estudo foi a primeira consulta ambulatorial, com dados de história clínica, medicação usual,

sintomas e exame físico. Outras variáveis incluídas foram: classe funcional, internações hospitalares por IC, utilização de drogas vasoativas, exames laboratoriais de rotina, eletrocardiografia (ECG), ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler, ventriculografia radioisotópica e Holter. A avaliação funcional com medida direta do consumo de oxigênio (VO_2) foi realizada em um número pequeno de pacientes, portanto não foi incluída nas variáveis estudadas. Variáveis hemodinâmicas obtidas por meio de cateterismo cardíaco direito e esquerdo, embora disponíveis na maioria dos pacientes, não foram consideradas para avaliação neste estudo de forma deliberada, por causa da pouca praticidade em sua obtenção pelos clínicos que manuseiam os pacientes com IC.

Para a análise estatística, o óbito de causa cardiovascular foi o evento de interesse. Transplante cardíaco e outras causas de óbito foram censurados. A análise descritiva é demonstrada pela média \pm desvio padrão e mediana. Foi utilizada a curva de sobrevivência pelo método atuarial⁴ para a análise da sobrevida em longo prazo.

A avaliação prognóstica foi realizada utilizando-se a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. As curvas foram comparadas pelo teste de log-rank⁴ para identificar uma combinação de fatores prognósticos significantes. Para determinar preditores independentes de sobrevida foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox (Cox proportional hazards regression model)⁵. Os preditores significantes da análise univariada do modelo de riscos proporcionais de Cox ($p < 0,10$) e outras variáveis consideradas significantes em outros estudos foram analisados no modelo multivariável⁶. Para explorar a relação entre as variáveis selecionadas, foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman e Phi⁷. O escore prognóstico foi calculado para cada paciente (excluindo-se os pacientes submetidos a transplante cardíaco), como valor exponencial do produto da soma das variáveis prognósticas e seus coeficientes: $RR = \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n)$, em que x_1, x_2, \dots, x_n são os valores das variáveis e $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ são os coeficientes designados para cada variável. Para estabelecer um nível de corte para esse escore prognóstico, foi utilizada a curva ROC (Receiving Operating Characteristic), com a finalidade de mostrar as implicações clínicas da aceitação de diferentes níveis de corte do escore prognóstico calculado⁸. A análise estatística foi realizada com o programa STATA 7.0.

Resultados

O grupo de estudo final consistiu-se de 330 pacientes (77,3% do sexo masculino, média de idade de 43 ± 12 anos). Dos 415 pacientes inicialmente selecionados, 85 (20,4%) foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão.

O período de seguimento dos pacientes teve mediana de 1.780 dias (variando de 7 a 5.574), 99 pacientes (30%) morreram e 123 pacientes (37,3%) foram submetidos a transplante cardíaco em decorrência de IC terminal.

Todos os pacientes foram tratados de forma convencional, com orientação de dieta hipossódica, restrição hídrica e terapêutica farmacológica, que consistiu de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), digital, diuréticos e, em alguns pacientes, betabloqueadores, amiodarona e anticoagulante oral.

A sobrevida em longo prazo (método atuarial) no primeiro ano foi de 84,5%, no segundo ano foi de 74,3%, no terceiro ano foi de 68,9%, no quarto ano foi de 64,8% e no quinto ano foi de 60,5% (gráfico 1).

Na avaliação dos fatores prognósticos, a análise univariada selecionou 15 variáveis (tab. 1) como potenciais preditores prognósticos (idade, etiologia chagásica, classe funcional III e IV, ortopnéia, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, pressão de pulso, uréia plasmática, sódio plasmático, glicemia, albuminemia, bilirrubina total sérica, hemoglobina e

freqüência cardíaca média ao Holter). Na análise multivariada (tab. 2), a fração de ejeção ventricular esquerda pelo método radioisotópico (hazard ratio [Hr] 0,091; p=0,004), a uréia plasmática (Hr, 1,01; p=0,007) e a hemoglobina (Hr, 0,742; p=0,003) são preditores independentes de mortalidade. A fração de ejeção ventricular esquerda pelo método radioisotópico diminui em 9% o risco de óbito a cada aumento de 1% em seu valor. A uréia plasmática aumenta em 1% o risco de óbito a cada aumento de 1 mg/dl dos níveis plasmáticos. A hemoglobina diminui o risco de óbito em 74% à medida

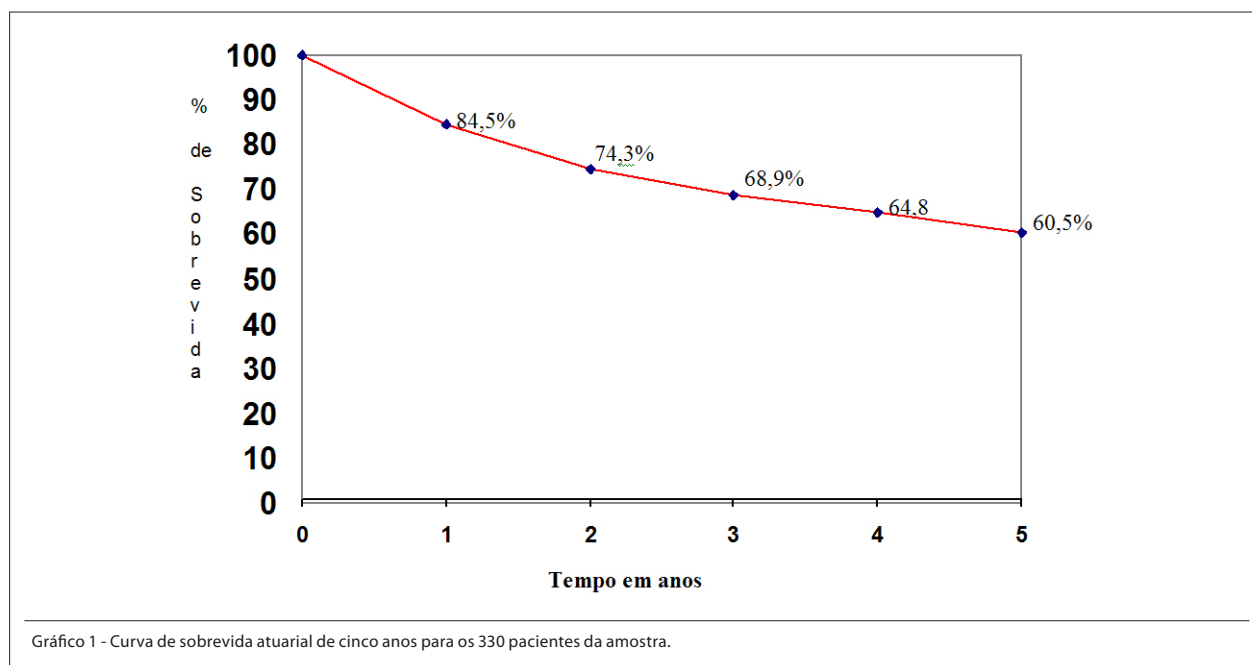


Gráfico 1 - Curva de sobrevida atuarial de cinco anos para os 330 pacientes da amostra.

Tabela 1 - Variáveis selecionadas para análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox

Variável	Hazard ratio	Erro padrão	z	p > z	Intervalo de confiança de 95%
D. diastólico	0,9820524	0,0234101	-0,76	0,447	0,9372248-1,029024
F. ejeção (eco)	2,2516628	5,123265	0,36	0,721	0,0260439-194.6645
F. ejeção (RI)	0,9061327	0,0325586	-2,74	0,006	0,8445142-0,9722471
PAS	0,9873396	0,012824	-0,98	0,327	0,9625223-1,012797
Uréia	1,008917	0,0048126	1,86	0,063	0,999528-1,018393
Sódio	0,9743023	0,0411025	-0,62	0,537	0,8969835-1,058286
Glicemia	0,9912635	0,007233	-1,2	0,229	0,9771879-1,005542
Hemoglobina	0,7860301	0,0833328	-2,27	0,023	0,6385533-0,9675675
Idade	0,9913893	0,0164288	-0,52	0,602	0,9597067-1,024118
C. funcional	1,466586	0,6007324	0,93	0,350	0,6571199-3,273185
Etiologia	0,7617017	0,1532818	-1,35	0,176	0,5134433-1,129997
Sexo	0,8414009	0,4206375	-0,35	0,730	0,3158391-2,241507

F. ejeção (eco) - fração de ejeção ventricular esquerda por ecocardiografia; F. ejeção (RI) - fração de ejeção ventricular esquerda por radioisótopo; PAS - pressão arterial sistólica; C. funcional - classe funcional.

Tabela 2 - Modelo de riscos proporcionais de Cox das variáveis prognósticas

Variável	Coefficiente	Hazard ratio	Erro padrão	z	p > z	Intervalo de confiança de 95%
F. ejeção (RI)	-0,0942401	0,09100642	0,0300951	-2,85	0,004	0,8529497-0,9710031
Uréia	0,0105207	1,010576	0,0039576	2,69	0,007	1,002849-1,018363
Hemoglobina	-0,2974991	0,7426733	0,0740307	-2,98	0,003	0,61087-0,9029148
Idade	-0,0132896	0,9867981	0,014454	-0,91	0,364	0,9588717-1,015538
Glicemia	-0,0099115	0,9901375	0,0056338	-1,74	0,082	0,9791568-1,001241

F. ejeção (RI) - fração de ejeção ventricular esquerda por radioisótopo.

que os níveis de hemoglobina são aumentados em 1 g%. Para ajuste do modelo estatístico e para melhorar as informações obtidas do conjunto de dados, foram mantidas a idade e a glicemia plasmática, que não se mostraram significantes na análise multivariada.

O escore prognóstico foi calculado para cada paciente individualmente, com os fatores de risco individuais identificados na análise multivariada (excluindo-se os pacientes submetidos a transplante cardíaco). O risco relativo individual calculado para cada paciente variou de 0,0000424 a 0,0019156. O nível de corte para o escore foi estabelecido em 0,0011851 (gráfico 2), com sensibilidade de 82,86% e especificidade de 67,61%. A sobrevida livre de eventos em um ano para os pacientes de baixo e alto riscos foi de 92% e 76,06% e em dois anos, de 82,68% e 70,88%, respectivamente (log rank $p=0,00001$) (gráfico 3).

Discussão

Na literatura internacional são encontrados vários estudos sobre fatores prognósticos e escores de risco para pacientes

com IC, em seguimento ambulatorial; no entanto, essas informações são heterogêneas. Na amostra deste estudo (pacientes encaminhados para transplante cardíaco), foram analisados os dados clínicos e laboratoriais desses pacientes, o que permitiu selecionar variáveis prognósticas e, a partir dessas variáveis, estabelecer um escore prognóstico.

Muitos estudos sugerem que a etiologia da IC é um importante fator prognóstico^{9,10}, apesar de conflitante, havendo uma tendência geral de atribuir à etiologia isquêmica pior prognóstico quando comparada à etiologia não-isquêmica, dado não observado na casuística deste estudo. Em nosso meio, há estudos que apontam a etiologia chagásica como fator independente de pior prognóstico^{11,12}. Na análise de sobrevida, os pacientes chagásicos apresentaram pior evolução quando comparados aos pacientes de etiologia isquêmica. A etiologia chagásica destacou-se como fator prognóstico independente na análise univariada, mas não se manteve na análise multivariada. Não foi observada maior incidência de morte súbita nesse grupo.

Sempre que é avaliada a gravidade dos sintomas da

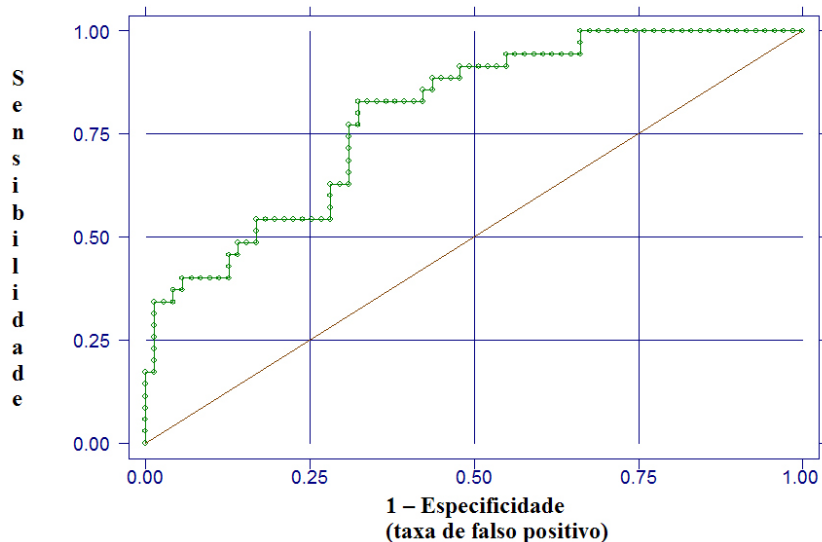
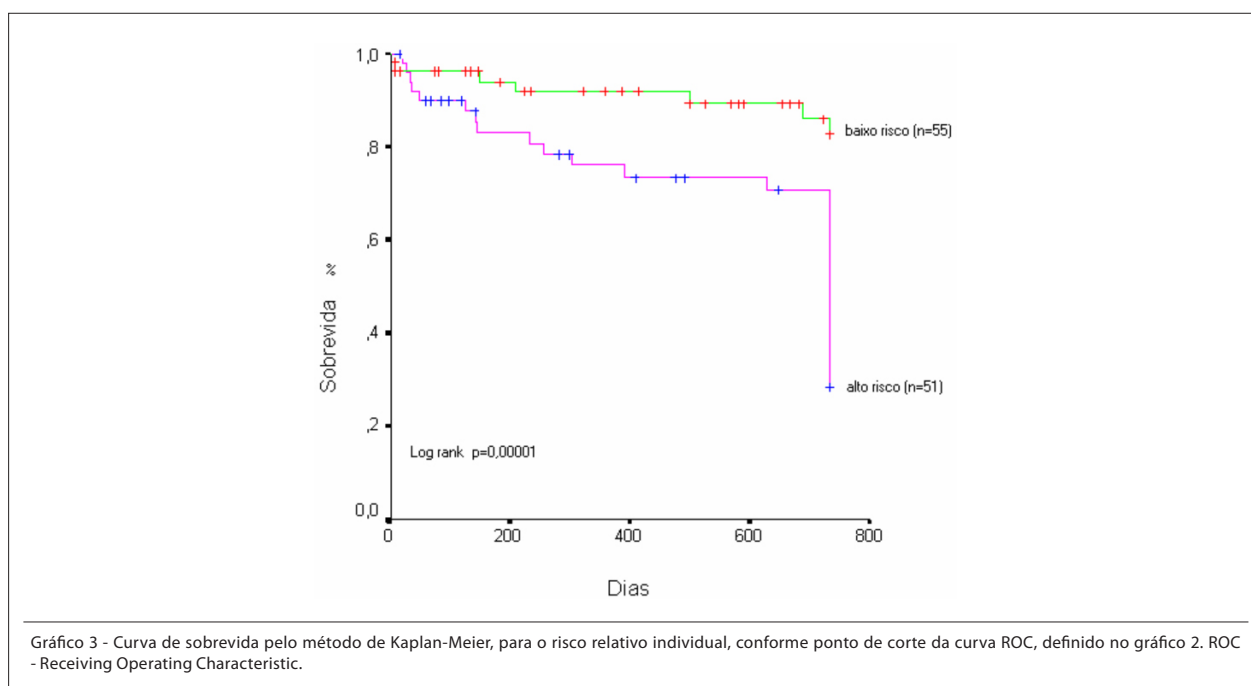


Gráfico 2 - Curva ROC para nível de corte do risco relativo individual. Área sob a curva = 0,7952. ROC - Receiving Operating Characteristic.



insuficiência cardíaca utilizando-se a classificação funcional da NYHA, as classes funcionais III e IV parecem ter pior prognóstico¹³⁻¹⁵. Na amostra deste estudo, a análise univariada aponta as classes funcionais III e IV como fatores de pior prognóstico, não se observando diferença entre as classes III e IV; porém, na análise multivariada, as classes funcionais III e IV não se mantiveram como indicadores de pior prognóstico.

Na amostra deste estudo, as variáveis laboratoriais bilirrubina, albumina, glicemia, hemoglobina, uréia e sódio plasmáticos surgiram como fatores de pior prognóstico na análise univariada. No entanto, na análise multivariada apenas a uréia e a hemoglobina permaneceram como importantes fatores prognósticos. A concentração de sódio sérico tem forte correlação inversa com a atividade da renina plasmática e é tida como importante fator de pior prognóstico na IC^{10,15-20}. Esta amostra apresentou mediana de sódio sérico de $137 \pm 4,96$, refletindo provavelmente o tratamento otimizado com IECA, e não foi significativa como fator prognóstico, mesmo quando analisados os subgrupos com sódio maior ou menor que 130 mEq/l. O aumento da uréia e da creatinina sérica parece ser fator de pior prognóstico na IC^{15,19-23}.

Os estudos que avaliaram a influência da insuficiência renal como fator prognóstico na IC destacam a importância da creatinina sérica¹⁵, da uréia plasmática e do clearance estimado de creatinina^{22,23}. Neste estudo, a dosagem sérica de creatinina não se destacou como fator prognóstico; entretanto, a dosagem de uréia plasmática mostrou-se forte preditor de mortalidade tanto na análise multivariada como na análise univariada, achado este também destacado por outros autores¹⁵.

Em estudos recentes tem sido investigada a correlação entre anemia e gravidade da IC, observando-se melhora da fração de ejeção, da classe funcional e da capacidade de exercício concomitantemente à melhora da anemia²⁴⁻²⁶. De acordo com

Horwich e cols.²⁷, há correlação entre a hemoglobina baixa e os sintomas, a capacidade de exercício e o prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada; portanto, graus moderados de anemia estão associados a aumentos da morbidade e da mortalidade nos pacientes de ambos os sexos. Entretanto, Sales e cols.²⁸, avaliando níveis de hemoglobina e hematócrito em indivíduos idosos hospitalizados com insuficiência cardíaca, demonstraram que pacientes do sexo masculino com anemia tiveram maior mortalidade que pacientes do sexo feminino, e que a anemia foi um marcador independente de mortalidade hospitalar.

Na amostra deste estudo, não foram considerados os casos nos quais a anemia esteve associada a doença crônica, observando-se que nos pacientes do sexo masculino houve maior mortalidade quando os níveis de hemoglobina apresentavam-se inferiores a 14 g/dl. Essa associação não foi observada em pacientes do sexo feminino, quando os níveis de hemoglobina estavam abaixo de 12 g/dl. Na análise global, ajustando-se as variáveis, o nível de hemoglobina permaneceu como importante fator prognóstico nesta amostra. Esse dado está de acordo com os dados da literatura e suscita maior interesse sobre o papel da eritropoetina no tratamento da insuficiência cardíaca.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, obtida por meio de ventriculografia radioisotópica^{10,13,17}, tem sido consistentemente valorizada como forte indicador prognóstico²⁹. Essa variável na análise multivariada mostrou-se discriminatória como preditor de elevado risco de morte.

Na amostra deste estudo, na avaliação da sobrevida dos pacientes encaminhados para transplante cardíaco, a sobrevida em um ano foi de 84,5%, em dois anos foi de 74,7% e em cinco anos foi de 60,5%. Quando a sobrevida foi avaliada entre os sexos, a do sexo masculino em um ano foi de 85,7% e a do feminino, de 81%; em dois anos, foi de 76,9% para os

homens e de 67,5% para as mulheres; e em cinco anos, de 62,4% para os homens e de 64,8% para as mulheres. Essas taxas de sobrevida são idênticas às taxas de sobrevida após o transplante cardíaco, publicadas pelo registro da Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco³⁰.

Em comparação com os dados da literatura, o índice de sobrevida dos pacientes da amostra deste estudo foi melhor, apesar de se tratar de pacientes graves encaminhados para transplante cardíaco. Ao se excluir os pacientes submetidos a transplante cardíaco, a sobrevida em um ano foi de 75,8% e em dois anos, de 61%. Considerando-se apenas os pacientes listados para transplante cardíaco, sua sobrevida em um ano foi de 62,5% e em dois anos, de 49,6%. Esses números sugerem que a decisão e os critérios utilizados na listagem desses pacientes para transplante foram acertados.

A avaliação do melhor momento para a indicação de transplante cardíaco nos pacientes ambulatoriais ainda é difícil, pois a seleção dos critérios a serem usados não é universalmente aceita. Assim, tem sido elaborado um escore para se tentar auxiliar essa decisão. A utilização de variáveis que habitualmente façam parte das avaliações clínica e laboratorial torna o escore mais factível de ser utilizado rotineiramente, embora variáveis obtidas de forma invasiva também se mostrem importantes.

Dentre os escores desenvolvidos anteriormente, alguns autores utilizaram variáveis que não são obtidas por métodos invasivos, como o escore desenvolvido por Maeda e cols.²¹, utilizando a frequência cardíaca, a hemoglobina, o potássio sérico, a proteína total sérica, a relação albumina-globulina, a uréia plasmática, o grau de hepatomegalia e o número de episódios de descompensação cardíaca. O escore de Aaronson e cols.¹⁰ contemplou as seguintes variáveis: etiologia isquêmica, frequência cardíaca de repouso, fração de ejeção pelo radioisótopo, consumo máximo de oxigênio, atraso de condução intraventricular e sódio sérico. O escore de Alla e cols.³¹ utilizou frequência cardíaca, creatinina sérica, sódio sérico, descompensação cardíaca e idade acima de 70 anos. Dentre os estudos que utilizaram em seus escores dados obtidos de métodos invasivos destacam-se os de Campana e cols.¹⁴ e Martí e cols.³² Campana e cols.¹⁴ utilizaram a pressão arterial diastólica pulmonar menos a pressão capilar pulmonar, a pressão arterial média, o débito cardíaco, a doença valvar, a presença de B3 e a classe funcional IV, enquanto Martí e cols.³² utilizaram a pressão média do átrio direito, o índice

cardíaco e a classe funcional IV. Dos escores citados, apenas o de Aaronson e cols.¹⁰ tem aceitação clínica razoável, sendo o único validado prospectivamente.

A não conformidade dos escores descritos também é indício das dificuldades em se valorizar o peso isolado de cada fator prognóstico na evolução da insuficiência cardíaca.

Na amostra deste estudo foram encontrados, como fatores de pior prognóstico, baixa fração de ejeção (pela ventriculografia radioisotópica), aumento da uréia plasmática e níveis baixos de hemoglobina. A partir dessas variáveis, procurou-se elaborar um escore prognóstico que pudesse auxiliar de forma mais objetiva o melhor momento para a indicação de transplante cardíaco. Esse escore mostrou-se razoavelmente sensível e específico na identificação dos pacientes com elevado risco de morte. Acredita-se que este estudo possa criar perspectivas para a realização de um estudo mais amplo, de forma prospectiva, e que se possa validar um escore de fácil aplicação e potencial utilidade clínica.

Limitações do estudo - O fato de ser um estudo retrospectivo, com início em janeiro de 1986, fase em que os IECA, a espironolactona e os betabloqueadores ainda não estavam estabelecidos como medicação de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca, pode de alguma forma ter interferido nos marcadores prognósticos. Outra limitação do estudo foi a não utilização sistemática da medida direta do consumo de O₂, da dosagem de neuro-hormônios (peptídeo natriurético cerebral e norepinefrina plasmática) e da atividade pró-inflamatória, tidos como preditores independentes de óbito.

Para a validação dos fatores prognósticos e do escore de risco apresentado, há necessidade de se realizar um estudo prospectivo com casuística maior.

Agradecimentos

Aos professores doutores Meide Silva Anção, Clovis de Araujo Teles, Neil Ferreira Novo e Yara Juliano, ao pós-graduando Gizelton Pereira Alencar, e à analista de sistemas Kelsy Catherina Nema Areco, pela orientação e realização da análise estatística.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Jessup M, Bronzeta S. Medical progress heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2001-18.
2. Ministério da Saúde, Datasus. Óbitos de residentes – Brasil. [citado 2002 24]. Disponível em: URL: <<http://www.datasus.gov.br>>.
3. Muntwyler J, Abete G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1861-6.
4. Lee ET. Nonparametric methods of estimating survival functions. In: Lee ET. *Statistical methods for survival data analysis*. California: Wadsworth; 1980. p. 75-118.
5. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J Royal Stat Soc B*. 1972; 34: 187-220.
6. Harrell FE Jr, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69: 1071-7.
7. Siegel S. *Estatística não-paramétrica*. São Paulo: McGraw-Hill; 1975.
8. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Diagnosis*. In: Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine*. Boston: Little Brown; 1985. p. 3-139.

9. Franciosa AJ, Wilen M, Ziesch S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1983;51: 831-6.
10. Aaronson K, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660-7.
11. Mady C, Cardoso RHA, Barretto ACP, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90:3098-102.
12. Oliveira Jr MT. Características clínicas e prognósticas de pacientes chagásicos e não-chagásicos em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 1999.
13. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1990;65:903-8.
14. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, Larizza C, Marioni R, D'Armini A, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:756-65.
15. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994;15:303-10.
16. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction < 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1990;66:1348-54.
17. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J.* 1992;123:421-6.
18. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;72:62-5.
19. Spinar J, Vitovec J, Spac J, Blaha M, Spinarova L, Toman J. Non-invasive prognostic factors in chronic heart failure: one-year survival of 300 patients with a diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996;56:283-8.
20. Gronda EG, Barbieri P, Frigerio M, Mangiacavalli M, Oliva F, Quaini E, et al. Prognostic indices in heart transplant candidates after the first hospitalization triggered by the need for intravenous pharmacologic circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:654-63.
21. Maeda K, Tanaka Y, Tsukano Y, Fujita K, Tanaka C, Takeuchi K, et al. Multivariate analyses using a linear discriminant function for predicting the prognosis of congestive heart failure. *Jpn Circ J.* 1982;46:137-42.
22. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681-9.
23. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1106-13.
24. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1737-44.
25. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-80.
26. Mancini D, Katz S, Lamarca J. Erythropoietin improves exercise capacity in patients with heart failure [abstract]. *Circulation.* 2001;104:II438.
27. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1780-6.
28. Sales ALF, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(3):237-40.
29. Rashid H, Exner DV, Mirsky I, Cooper HA, Waclawiw MA, Domanski MJ. Comparison of echocardiography and radionuclide angiography as predictors of mortality in patients with left ventricular dysfunction (studies of left ventricular dysfunction). *Am J Cardiol.* 1999;84:299-303.
30. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PJ, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report-2002. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:950-70.
31. Alla F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Zannada F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: The EPICAL study. *Am Heart J.* 2000;139:895-904.
32. Martí V, Ballester M, Marrugat J, Augé JM, Padró JM, Narula J, et al. Assessment of the appropriateness of the decision on heart transplantation in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997;80:746-50.