

**IASCARA WOZNIAK DE CAMPOS**

**Avaliação de variáveis preditoras de reinternação hospitalar  
em 90 dias em pacientes submetidos ao transplante cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

**São Paulo**

**2023**

**IASCARA WOZNIAK DE CAMPOS**

**Avaliação de variáveis preditoras de reinternação hospitalar  
em 90 dias em pacientes submetidos ao transplante cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

**São Paulo**

**2023**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Iascara Wozniak de  
Avaliação de variáveis preditoras de reinternação  
hospitalar em 90 dias em pacientes submetidos ao  
transplante cardíaco / Iascara Wozniak de Campos. --  
São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientador: Fernando Bacal.

Descritores: 1.Transplante de coração  
2.Readmissão do paciente 3.Imunossuppressores  
4.Infecções oportunistas 5.Rejeição de enxerto  
6.Sobrevida 7.Mortalidade

USP/FM/DBD-410/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# DEDICATÓRIA

A minha família que sempre apoiou as minhas escolhas e me deu bases sólidas para chegar até aqui,  
minha mãe Alice Wozniak,  
meu irmão Nicolau Wozniak Netto,  
ao meu pai Ubirajara de Campos (*in memoriam*).  
Ao meu orientador Fernando Bacal pelos ensinamentos diários.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado a fé e a esperança, sem as quais eu não chegaria até aqui.

Ao meu orientador, professor Dr. Fernando Bacal, por ter me orientado não apenas nesta tese de Doutorado mas por ser o orientador também da minha vida. Por me acolher, confiar, acreditar no meu trabalho e por ser uma inspiração na busca dos meus sonhos.

À minha amiga Dra. Patrícia Oliveira Guimarães, pela amizade e por ter me conduzido de forma paciente no universo da pesquisa.

Aos colegas e amigos de trabalho do Núcleo de Transplantes, às secretárias por toda a ajuda e paciência, à todas as enfermeiras pelo acolhimento, à todos os cirurgiões em especial ao Dr. Fabio Antonio Gaiotto pelo aprendizado e apoio, Dr. Luis Fernando Bernal da Costa Seguro, Dr. Sandrigo Mangini, Dra. Fabiana Goulart Marcondes Braga, Dra. Monica Samuel Avila, pela parceria diária.

Aos professores de minha banca de qualificação, Dr. Caio de Assis Moura Tavares, Dr. Luis Fernando Bernal da Costa Seguro e Dr. Fabio Fernandes, pelas sugestões valiosas que contribuíram para a finalização desta tese.

À TODOS os colegas, amigos e colaboradores que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento desta tese.

À Comissão de Pós-Graduação, pela gentileza e auxílio em todas as etapas da tese.

À toda minha família, em especial ao meu irmão Nicolau Wozniak Netto pelo apoio e por ter sido meu porto seguro e à minha mãe Alice Wozniak, por sempre ter acreditado nos meus sonhos e ter permitido que eu voasse e chegasse até aqui.

**“FAZER O QUE AMA.  
AMAR O QUE FAZ  
É SER FELIZ NO CAMINHO “**

**Autor desconhecido**

## RESUMO

Campos IW. Avaliação de variáveis preditoras de reinternação hospitalar em 90 dias em pacientes submetidos ao transplante cardíaco [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** O transplante cardíaco é a opção terapêutica de escolha para pacientes com insuficiência cardíaca avançada (estágio D) e refratária ao tratamento clínico otimizado, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais. Os receptores de transplante cardíaco (TC) correm o risco de reinternações nos primeiros 90 dias após a alta. No entanto, os dados sobre a prevalência, fatores de risco e desfechos clínicos associados a novas internações pós-TC neste chamado “período vulnerável” são limitados. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo descrever padrões, fatores de risco e desfechos clínicos em receptores de TC em um centro de referência em cardiologia no Brasil. **Métodos:** Incluímos pacientes com idade > 18 anos, que realizaram TC entre 2013 e 2019 e sobreviveram à internação inicial após o TC. Os dados foram extraídos manualmente de prontuários eletrônicos. Foram identificadas reinternações urgentes e óbitos ocorridos nos primeiros 90 dias após a alta hospitalar. Utilizou-se regressão univariável e multivariável para identificar as variáveis associadas às reinternações nos 90 dias após a alta hospitalar. **Resultados:** Foram incluídos 239 pacientes. Destes, 118 (49,4%) apresentaram nova internação urgente dentro de 90 dias após a alta hospitalar e 5 (2,01%) faleceram. A maioria dos pacientes reinternados teve uma nova internação hospitalar (86,0%). O tempo médio entre a alta hospitalar índice e a nova internação hospitalar foi de  $37 \pm 22,6$  dias. A principal causa de reinternação urgente foi infecção (55,0%), seguida de rejeição (26,0%). Na análise multivariada, a proteína C-reativa na alta  $\geq 10$  e a ocorrência de sangramento intracraniano na internação índice foram associadas a um risco aumentado de readmissão. Maior duração da hospitalização por índice e uso de doses menores de azatioprina foram associados a menor risco de reinternação. **Conclusão:** Cerca de metade dos receptores de TC foram reinternados nos primeiros 90 dias após a alta hospitalar, com a maioria dos casos ocorrendo no início do primeiro mês. No entanto, a mortalidade geral foi baixa. A compreensão dos fatores associados à reinternação após a alta hospitalar pode auxiliar na implementação de estratégias para evitar morbidade e custos hospitalares.

**Palavras-chave:** Transplante de coração. Readmissão do paciente. Imunossupressores. Infecções oportunistas. Rejeição de enxerto. Sobrevida. Mortalidade.

## ABSTRACT

Campos IW. Evaluation of predictor variables for hospital readmission within 90 days in patients undergoing cardiac transplantation [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Introduction:** Heart transplantation (HT) recipients are at risk for urgent rehospitalizations within the first 90 days following discharge. However, data on prevalence, risk factors and clinical outcomes associated with post-HT rehospitalization in this so called “vulnerable period” are limited. **Methods:** This study aims to describe patterns of urgent rehospitalizations in HT recipients at a single cardiology reference center in Brazil. We included patients aged greater than 18 years old who underwent HT between 2013 and 2019 and survived their initial HT hospitalization. Data was extracted from electronic medical records. Urgent rehospitalizations and deaths occurring within the first 90 days following hospital discharge were identified. Univariable and multivariable regression were used to identify variables associated with rehospitalizations within 90 days following hospital discharge after HT. **Results:** A total of 239 patients were included. Of those, 118 (49.4%) presented with a new urgent hospitalization within 90 days following hospital discharge and 5 (2.01%) died. Most patients who were rehospitalized had one new hospital admission (86.0%). The mean time between index hospitalization discharge and the new hospital admission was  $37.0 \pm 22.6$  days. The main cause of urgent rehospitalization was infection (55.0%), followed by rejection (26.0%). In the multivariate analysis, C-reactive protein at discharge  $\geq 10$  and the occurrence of intracranial bleeding at index hospitalization were associated with an increased risk of readmission. Longer duration of index hospitalization and use of lower doses of azathioprine were associated with a lower risk of rehospitalization. **Conclusion:** Around half of HT recipients were rehospitalized within the first 90 days after hospital discharge, with most cases occurring early within the first month. However, overall mortality was low. Understanding factors associated with post-HT rehospitalization may help the implementation of strategies to avoid patient morbidity and hospital costs.

**Keywords:** Heart transplantation. Patient readmission. Immunosuppressive agents. Opportunistic infections. Graft rejection. Survival. Mortality.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Coleta de dados do estudo .....	30
<b>Figura 2</b> - População do Estudo .....	47
<b>Figura 3</b> - Distribuição percentual das reinternações por ano .....	48
<b>Figura 4</b> - Gráficos de Calibração .....	63
<b>Figura 5</b> - Sobrevivência livre de re-hospitalização de acordo com a ocorrência de Sangramento intracraniano na Hospitalização inicial ou não ( <b>A</b> ) e de acordo com a dose dos imunossupressores ( <b>B</b> ).....	64

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Dados basais dos receptores de transplante cardíaco .....	44
<b>Tabela 2 -</b>	Características dos doadores .....	45
<b>Tabela 3 -</b>	Distribuição da quantidade de reinternações dos 118 pacientes até 90 dias após a alta .....	47
<b>Tabela 4 -</b>	Complicações durante a internação índice .....	49
<b>Tabela 5 -</b>	Drogas vasoativas e dispositivos no dia da inclusão em fila de Transplante Cardíaco .....	51
<b>Tabela 6 -</b>	Dados do dia do Transplante Cardíaco .....	52
<b>Tabela 7 -</b>	Exames laboratoriais da alta da internação índice .....	54
<b>Tabela 8.</b>	Imunossupressores na alta da internação índice.....	56
<b>Tabela 9</b>	Prednisona .....	57
<b>Tabela 10 -</b>	Motivos das Reinternações .....	58
<b>Tabela 11.</b>	Variáveis associadas à re-hospitalização no modelo de regressão logística com múltiplas variáveis. ....	59
<b>Tabela 12 -</b>	Variáveis associadas à re-hospitalização no modelo clínico de regressão logística multivariada .....	60
<b>Tabela 13 -</b>	Variáveis associadas à re-hospitalização no modelo com COX multivariada.....	60
<b>Tabela 14 -</b>	Análise de associação entre dias de hospitalização e outras variáveis categóricas selecionadas inicialmente para o modelo.....	65
<b>Tabela 15 -</b>	Análise de correlação entre dias de hospitalização e outras variáveis selecionadas inicialmente para o modelo .....	66

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ACM -	Assistência Circulatória Mecânica
AVCH -	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
Aza -	Azatioprina
BIA -	Balão Intra-Aórtico
ECMO -	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ECO -	Ecocardiograma Transtorácico.
FK -	Tacrolimus
GFR -	Taxa de Filtração Glomerular
HSA -	Hemorragia Subaracnóidea
I.C -	Inibidor de Calcineurina
IC -	Insuficiência Cardíaca
MMF -	Micofenolato
PCR -	Proteína C reativa
TC -	Transplante Cardíaco
TCE -	Traumatismo Crânio Encefálico
TGO -	Transaminase Oxalacética
TGP -	Transaminase Pirúvica.

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
1.1 Epidemiologia.....	15
1.2 Período “Vulnerável” na Insuficiência Cardíaca .....	16
1.3 Pacientes com Insuficiência Cardíaca em fila de Transplante Cardíaco .....	17
1.4 Fatores que levam a re-hospitalização após o Transplante Cardíaco .....	21
1.5 Protocolo do Transplante Cardíaco .....	22
1.6 Racional do presente estudo .....	24
2 OBJETIVOS E HIPÓTESE.....	27
2.1 Objetivo primário .....	28
2.2 Objetivos secundários .....	28
3 METODOLOGIA DO ESTUDO .....	29
3.1 Desenho do estudo .....	30
3.2 Seleção dos participantes .....	30
3.2.1 Critérios de inclusão .....	30
3.2.2 Critérios de exclusão .....	30
3.3 Coleta de dados.....	31
3.4 Desfecho .....	32
3.4.1 Desfecho primário .....	32
3.4.1 Desfechos secundários.....	32
3.5 Análise Estatística.....	32
3.5.1 Cálculo amostral .....	32
3.5.2 Estatística .....	32
3.6 Classificação de Rejeição .....	34
3.6.1 Rejeição celular .....	34
3.6.2 Rejeição Humoral .....	35
3.7 Classificação de Charlson.....	35
3.8 Infecção .....	36
3.9 Reativação de Chagas .....	37
3.10 Complicações Neurológicas.....	37
4 ACESSO AOS DADOS E DOCUMENTOS .....	38
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	40

6 ORÇAMENTO .....	42
7 RESULTADOS .....	44
7.1 Dados basais .....	45
7.2 Desfechos clínicos .....	47
7.2.1 População do Estudo e Reinternações .....	47
7.3 Complicações Intra-Hospitalares .....	50
7.4 Dados do dia da inclusão em fila de Transplante Cardíaco .....	51
7.4.1 Dados do dia do Transplante Cardíaco .....	53
7.5 Dados no momento da alta da internação índice .....	54
7.6 Reinternação e Fatores Preditivos .....	59
8 DISCUSSÃO .....	68
9 LIMITAÇÕES .....	76
10 CONCLUSÕES .....	78
11 REFERÊNCIAS.....	80

# 1 INTRODUÇÃO

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

A insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de hospitalização, com base em dados disponíveis de cerca de 50% da população da América do Sul <sup>1</sup>.

Os Estados Unidos gastam aproximadamente 30 bilhões anualmente com internações por IC <sup>2</sup>.

O transplante cardíaco (TC) é a opção terapêutica considerada em pacientes com IC avançada (estágio D) e refratária ao tratamento otimizado, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais <sup>3,4</sup>. Quando o paciente tem indicação de TC, este habitualmente já internou muitas vezes previamente por IC. Os pacientes com IC avançada apresentam sintomas limitantes para atividades diárias, gerando baixa qualidade de vida com alta mortalidade.

O objetivo do TC como tratamento é que este paciente tenha uma melhor qualidade de vida e a sua morbidade diminua, com menos hospitalizações e, conseqüentemente, menos gastos ao sistema público de saúde.

No Brasil foram 3.505 transplantes cardíacos no período de janeiro de 2013 a março de 2023. Em 2022, foram 356 procedimentos. Nesse ano de 2023 já foram registrados 97 transplantes de Coração <sup>5</sup>.

O estado de São Paulo é responsável pelo maior número de transplantes cardíacos no país, utilizando aproximadamente 31,7% dos potenciais doadores. O Incor – HCFMUSP é o maior centro transplantador de coração do país, segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO)<sup>5</sup>.

Segundo registros da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) a sobrevida de um transplantado cardíaco gira em torno de 85% no primeiro ano<sup>6</sup>.

## 1.2 PERÍODO “VULNERÁVEL” NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O período vulnerável na IC se refere ao período de até 90 dias após alta<sup>2</sup>.

Na insuficiência cardíaca o período de vulnerabilidade dos pacientes tem sido bastante estudado, sabe-se que as reinternações aumentam morbidade dos pacientes, mortalidade e geram custos.

Estudos mostram que, apesar da terapia disponível para insuficiência cardíaca, taxas de mortalidade e readmissão dentro de 90 dias é alta<sup>2,7-12</sup>.

*Greene et al.* citam que as taxas de mortalidade e readmissão dentro de 90 dias pós a alta para pacientes hospitalizados com IC é de aproximadamente 15% e 30% respectivamente. Relatam em seu artigo que 25% dos pacientes com IC são readmitidos em até 30 dias após a alta e a mortalidade nesse período é aproximadamente de 10%. O artigo sugere que a provável fisiopatologia subjacente a maioria dos eventos cardiovasculares adversos precoces pós-alta, está relacionada à

congestão subclínica, clínica persistente na alta e a piora precoce da hemodinâmica após a alta <sup>2</sup>.

*Mukdad et al.* referem que a mortalidade após a admissão hospitalar por IC tem sido estimada em até 35% em 1 ano e 75% em 5 anos <sup>13</sup>. Assim sendo, especialmente naqueles pacientes que continuam internado apesar da terapia de IC otimizada, o TC acaba sendo o tratamento de escolha, tendo em vista a alta morbidade e mortalidade na IC avançada.

*Gad Cotter et al.* sugerem que o caminho para se diminuir a mortalidade e hospitalizações na Insuficiência Cardíaca Aguda está na conscientização de médicos e pacientes sobre a gravidade da doença e, por isso, a importância de que o tratamento da doença, que engloba um acompanhamento próximo ao paciente, seja feito o mais precoce possível <sup>14</sup>.

### **1.3 PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM FILA DE TRANSPLANTE CARDÍACO**

Quando o paciente está com IC refratária apesar das medicações otimizadas, o TC deve ser considerado. Assim sendo, inicia-se avaliação para inclusão em fila de TC.

Todo paciente possível candidato ao TC passa por avaliação multiprofissional.

No Incor os pacientes são avaliados pela psicologia, serviço social e enfermagem e odontologia.

A avaliação para inclusão em fila de TC no Incor baseia-se nas recomendações da 3ª Diretriz Brasileira de TC<sup>3</sup>.

A avaliação inclui exames laboratoriais tais como: hemograma, função renal, proteinúria, função hepática, tipagem sanguínea, provas inflamatórias/infecciosas, painel imunológico, marcadores tumorais, sorologias.

Exames de imagem incluem ultrassom de abdome total, radiografia de tórax, doppler de membros inferiores, nos pacientes acima de 50 anos e/ou se tiver evidência de doença aterosclerótica é também solicitado doppler de carótidas.

Rastreamento de neoplasia é realizado em pacientes acima de 50 anos ou quando há suspeita clínica, solicita-se endoscopia digestiva alta e colonoscopia. Para as mulheres é solicitado citologia cérvico-vaginal e mamografia quando acima de 40 anos e para os homens o antígeno prostático específico (PSA).

A realização da avaliação de hipertensão pulmonar com cateterismo direito é indicado para a maioria dos pacientes candidatos a TC, não sendo realizado apenas naqueles pacientes que apresentem algum risco aumentado para o procedimento, como em caso de pacientes com arritmia refratária.

Quando o paciente está em seguimento ambulatorial normalmente é solicitado o teste cardiopulmonar para ajudar a graduar a gravidade do paciente.

Quando não há nenhuma contraindicação ao TC e é de vontade do paciente, ele então é incluso em fila de espera para o TC. Dependendo da gravidade ele pode aguardar em casa o transplante ou pode necessitar de internação ao longo do tempo.

Quando o paciente necessita de internação e passa a aguardar o transplante internado no hospital, o paciente pode ser priorizado em fila conforme critérios de gravidade.

Até 2021 os critérios de prioridade eram:

Ventilação mecânica, dependência de inotrópicos e/ou vasopressores, dependência de balão intra-aórtico (BIA) ou outros dispositivos de assistência circulatória mecânica (ACM) de curta duração e determinação da câmara técnica.<sup>3</sup>

A câmara técnica é formada por médicos especialistas em TC de diversos centros transplantadores que avaliam a necessidade de priorização dos pacientes em fila por outras condições, que também estão associadas a maior morbidade e mortalidade, tais como: paciente com miocardiopatia restritiva, uso de dispositivos de longa permanência e as arritmias incessantes.

Em 2021 os critérios do Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo foram mudados, baseados nas mudanças propostas pela *UNOS (United Network for Organ Sharing)*<sup>15</sup> realizadas em outubro 2018. Sendo eles:

**Condição 1:**

- Retransplante Agudo – até 30 dias pós transplante
- ECMO (Oxigenação por Membrana Extracorpórea) Venoarterial
- ACM

**Condição 2:**

- BIA
- Arritmias ventriculares refratárias (TV/FV)

- ACM com mau funcionamento do dispositivo ou falência mecânica
- Ventilação artificial por IC
- Choque cardiogênico > 6 meses paciente internado em uso de um ou mais inotrópico.

**Condição 3:**

- Choque cardiogênico < 6 meses: paciente internado em uso de um ou mais inotrópico
- ACM de longa duração: infecção do dispositivo, hemólise- sangramento documentado, insuficiência aórtica
- Cardiopatia congênita
- Miocardiopatia isquêmica com angina refratária
- Miocardiopatia hipertrófica
- Miocardiopatia restritiva com diurético EV dependente há mais de 14 dias
- Autorizado pela Câmara Técnica

A nova alocação de prioridades para o TC de coração teve como objetivo priorizar os pacientes mais graves, especialmente aqueles com dispositivos temporários.

O principal impulsionador da mudança foi tentar reduzir a mortalidade na lista de espera

#### **1.4 FATORES QUE LEVAM A RE-HOSPITALIZAÇÃO APÓS O TRANSPLANTE CARDÍACO**

Um estudo americano realizado com 269 pacientes transplantados de coração mostrou que 64% dos pacientes reinternaram no primeiro ano após o TC apresentando uma mediana de 16 dias de internação. Apresentaram pelo menos uma segunda internação 37% dos pacientes. Na análise apresentada por eles os principais motivos que levaram os pacientes a reinternarem eram: infecção, rejeição, problemas cardiovasculares e problemas gastrointestinais <sup>16</sup>.

Outro estudo comparou pacientes que foram submetidos ao TC isolado ou a implante de dispositivo de assistência ventricular (VAD). A população de transplantados cardíacos que foi composta por 5.440 pacientes apresentou uma taxa de readmissão hospitalar de 29% com 30 dias e de 62% com 60 dias <sup>13</sup>.

*Kim et al.* estudaram 484 transplantados cardíacos e desses, 204 (42,1%) foram readmitidos em 1 ano. A maioria dos pacientes apresentou uma internação (81,6%). O motivo da reinternação em 123 (49,2%) pacientes foi infecção <sup>17</sup>.

Um grande estudo retrospectivo em pediatria que reuniu 2.870 pacientes de 29 centros mostrou que 63,9% dos pacientes foram reinternados no primeiro ano após o TC sendo que houve uma grande variação entre os centros de 48% a 100%. Dentre os fatores que levaram os pacientes a reinternarem estavam presentes infecções e complicações cardíacas como as causas mais comuns <sup>18</sup>.

Outro estudo retrospectivo na população pediátrica com 107 pacientes mostrou que a incidência de re-hospitalização chegou a 84% no primeiro ano após o

TC. Houve uma média de duas internações por paciente, e a média de dias de internação foi de 59,5 dias. A infecção viral foi a causa mais comum estando presente em 24% dos pacientes, rejeições suspeitas ou confirmadas estiveram presentes em 11% e 8% dos pacientes<sup>19</sup>.

O entendimento dos eventos que ocorrem nesse período de 90 dias após o TC pode contribuir para prevenção da morbidade, mortalidade e redução de custos hospitalares. Entretanto, na literatura são limitados os dados sobre a prevalência e fatores de risco associados a re-hospitalizações neste período vulnerável de 90 dias, em pacientes submetidos ao TC.

Estudamos nesse projeto de pesquisa se o período vulnerável pós-TC é aplicável como na IC.

## **1.5 PROTOCOLO DO TRANSPLANTE CARDÍACO**

A imunossupressão no TC baseia-se em uma tríade que abrange: corticoide, inibidor de calcineurina e um antiproliferativo.

O protocolo institucional (InCor) é baseado na última diretriz nacional de TC<sup>3</sup>. Inicia-se a imunossupressão no dia do transplante, na indução no centro cirúrgico. O corticoide endovenoso e o antiproliferativo e no dia seguinte ao TC o inibidor de calcineurina (ciclosporina) é introduzido. Ao longo dos dias o corticoide é diminuído progressivamente e o inibidor de calcineurina aumentado diariamente até atingir nível sérico adequado.

Quando o paciente apresenta rejeição persistente, troca-se ciclosporina por tacrolimus. Apesar dos estudos mostrarem resultados semelhantes em relação à sobrevida, em relação à rejeição, o tacrolimus demonstrou melhores resultados <sup>20,21</sup>.

Inicia-se normalmente o micofenolato de sódio para a maioria da população transplantada, com exceção para os pacientes com miocardiopatia chagásica. Nos pacientes com etiologia de doença de Chagas inicia-se azatioprina.

Bacal et al. demonstraram que pacientes em uso de azatioprina tem menor taxa de reativação da doença de Chagas quando comparados aos pacientes que utilizaram micofenolato no pós-transplante cardíaco <sup>22</sup>.

Quando o paciente atinge nível sérico adequado do inibidor de calcineurina faz-se a primeira biópsia, normalmente, por volta do sétimo até o décimo dia após o TC. São realizadas duas biópsias antes da alta com intervalo de pelo menos 7 dias entre elas. Posteriormente as biópsias são realizadas com 3, 6 e 12 meses, ou quando há suspeita clínica de rejeição.

Quando o paciente apresenta rejeição celular nos primeiros 6 meses após o TC é realizado pulso endovenoso com metilprednisolona (500-1000mg/kg/dia ) por 3 a 5 dias e depois o paciente passa a usar 1mg/kg de prednisona viaoral até completar uma semana. Caso seja feito o diagnóstico de rejeição humoral é realizado o tratamento com sessões plasmaférese, imunoglobulina humana e rituximabe.

O ecocardiograma transtorácico é realizado diariamente até o quinto dia após o TC e sempre após a biópsia endomiocárdica e/ou conforme critério clínico.

A imunossupressão nos pacientes chagásicos submetidos ao TC é realizada de maneira que o paciente receba a menor quantidade de imunossupressores possível e a pesquisa rotineira da reativação da doença é realizada.

A avaliação da incidência da reativação de chagas é realizada através de biópsias endomiocárdicas pareadas com a realização de exames laboratoriais (PCR qualitativa e quantitativa para Chagas). Quando realizado o diagnóstico de reativação da doença de Chagas, realiza-se o tratamento com benznidazol.

O Painel imunológico é coletado pareado com as biópsias ou na suspeita clínica de rejeição.

Investiga-se também infecções pelo citomegalovírus através do exame laboratorial PCR quantitativa de citomegalovírus que é coletado semanalmente até a alta hospitalar. O tratamento é realizado com ganciclovir endovenoso, se o número de cópias for  $\geq 2.000$ . No ambulatório é coletado toda consulta, até os primeiros 6 meses após o TC.

## **1.6 RACIONAL DO PRESENTE ESTUDO**

O período vulnerável após TC refere-se ao período pós-alta imediato até 90 dias. Diversos fatores podem estar relacionados à ocorrência de re-hospitalizações nesse período de vulnerabilidade. Dentre eles, o tempo de internação desde a inclusão do paciente em fila de transplante, as condições pré-operatórias do paciente, e o uso de inotrópico ou dispositivos de assistência ventricular podem influenciar na incidência de re-hospitalizações. Além disso, o período pós-operatório imediato,

tempo de internação em unidade de terapia intensiva, a ocorrência de complicações tais como: infecções, rejeições, complicações neurológicas entre outras. O uso de imunossupressores são fatores de potencial relevância nesse cenário tendo em vista que a depender da dosagem utilizada podem aumentar o número das infecções ou rejeições.

O Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor) é um centro de referência no tratamento e seguimento de pacientes em pré e pós-operatório de TC no Brasil.

Nossas análises incluíram pacientes com idade superior a 18 anos submetidos ao TC no InCor entre 2013 e 2019. Os pacientes que faleceram após o TC durante a hospitalização inicial foram excluídos. Obtivemos dados dos receptores de transplante cardíaco por meio de prontuários médicos, que foram revisados retrospectivamente por cardiologistas e inseridos em um CRF eletrônico usando a plataforma RedCap®.

A coleta de dados incluiu: características demográficas, dados do doador, duração da hospitalização, exames laboratoriais e de imagem, condição clínica no dia do transplante cardíaco e no dia da alta hospitalar, ocorrência de complicações durante a hospitalização inicial e uso de imunossupressores.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 52502021.0.0000.0068) com dispensa de consentimento informado devido à sua natureza retrospectiva.

Identificar pacientes com maiores chances de apresentarem reinternações no período vulnerável pode permitir a implementação de medidas preventivas para

reduzir morbidade e mortalidade desses pacientes após a alta. Desta forma, os custos para o sistema único de saúde também podem ser reduzidos.

## **2 OBJETIVO E HIPÓTESE**

---

---

## **2 OBJETIVO E HIPÓTESE**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Identificar características de pacientes submetidos ao TC que possam predizer maior risco de reinternação ou óbito nos primeiros 90 dias após a alta.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Descrever a população de pacientes submetidos a TC no período do estudo.
- Avaliar variáveis de morbidade após TC, levando em consideração o tempo de internação total, internação em UTI, complicações clínicas (rejeição, infecção, sangramento) ao longo da internação índice e se elas aumentam o número de reinternações ou óbito até 90 dias após a alta.
- Criar um escore de risco para re-hospitalização nos primeiros 90 dias após a alta hospitalar.

## **3 METODOLOGIA DO ESTUDO**

---

---

## **3 METODOLOGIA DO ESTUDO**

### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo de coorte retrospectiva, unicêntrico, realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC – FMUSP).

A busca dos dados foi realizada no sistema de prontuário hospitalar Si3 e os dados foram registrados no banco de dados que foi criado no sistema RedCap. A análise incluiu registros de internação dos pacientes submetidos a TC no InCor dos anos de 2013 a 2019.

### **3.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES**

#### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Todos os pacientes com idade maior que 18 anos que foram submetidos a TC de 2013 a 2019.

#### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes submetidos a TC no período em questão, que evoluíram a óbito na hospitalização índice.

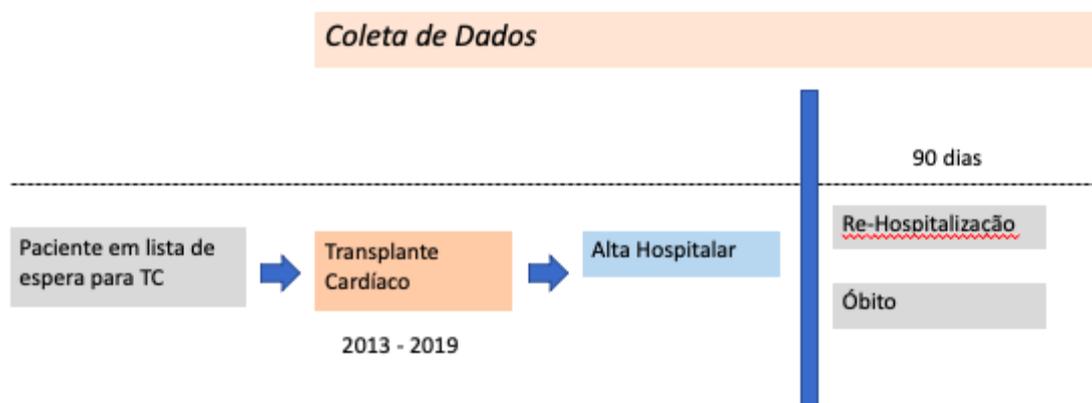
### 3.3 COLETA DE DADOS

Uma ampla coleta de dados foi realizada através do prontuário eletrônico Si3 (Figura 1).

Variáveis coletadas incluíram: dados demográficos, dados dos doadores, tempo de hospitalização, exames laboratoriais e de imagem pré transplante e pós transplante, ocorrência de complicações na internação antes e depois do TC, condições no dia do transplante cardíaco (uso de drogas, dispositivos, exames laboratoriais), condições no dia da alta, medicações utilizadas dentre elas o uso de imunossupressores, ocorrência de complicações durante a internação índice e nas reinternações.

Os dados dos pacientes foram transcritos para um banco de dados criado no sistema RedCap. As informações inseridas no banco foram retiradas diretamente da fonte de dados e foi realizado dupla checagem.

**Figura 1** - Coleta de dados do estudo



TC – Transplante Cardíaco

### **3.4 DESFECHOS**

#### **3.4.1 Desfecho primário**

Re-hospitalizações ou óbito até 90 dias após a alta hospitalar.

#### **3.4.2 Desfechos secundários**

Tempo de internação, complicações clínicas tais como: infecção, rejeição, sangramento levando a reinternações ou óbito em até 90 dias após a alta.

### **3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

#### **3.5.1 Cálculo amostral**

Como o presente estudo é uma análise retrospectiva dos pacientes submetidos a TC no InCor de 2013 a 2019, um cálculo amostral formal não foi realizado.

#### **3.5.2 Estatística**

Características basais dos receptores de TC que apresentaram re-hospitalizações dentro de 90 dias foram comparadas com aquelas que não apresentaram readmissões. Estatísticas descritivas (medianas com intervalos interquartis [IQRs] ou média e desvios padrão [DP] para variáveis contínuas e porcentagens para variáveis discretas) foram usadas para resumir as características da população, conforme apropriado. Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t ou o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, enquanto variáveis discretas foram

comparadas usando o teste exato de *Fisher* ou o teste qui-quadrado<sup>23</sup>. Todos os testes foram bidirecionais, e valores de P menores ou iguais a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Análises de regressão logística univariada e multivariada foram conduzidas para examinar a associação de características clínicas e laboratoriais com re-hospitalizações dentro de 90 dias após a alta hospitalar após o TC. Para o modelo de regressão logística multivariada, foram selecionadas variáveis com um valor de P menor ou igual a 0,10 na análise univariada usando uma abordagem progressiva. Além disso, foi construído um modelo alternativo com base em todas as variáveis clinicamente relevantes.

As variáveis preditoras consideradas incluíram idade, sexo, etiologia da cardiomiopatia, leucócitos, ureia, creatinina, índice de comorbidade de *Charlson*<sup>24</sup>, uso de balão intra-aórtico, tempo em lista de espera, eventos intra-hospitalares (hemorragia intracraniana, rejeição, infecção), duração da hospitalização índice e variáveis na alta da hospitalização índice (proteína C-reativa (PCR), uso e dose de inibidores de calcineurina, uso e dose de antiproliferativos, dose de prednisona). Todas as variáveis incluídas como candidatas tinham um baixo número de dados ausentes (<5%). Portanto, os modelos foram construídos exclusivamente usando casos completos, e nenhuma imputação de dados foi realizada. O desempenho do modelo foi avaliado usando discriminação e calibração. A discriminação foi avaliada por meio de curvas características de operação do receptor (ROC), com cálculo da área sob a curva e intervalos de confiança de 95% correspondentes. A validação interna foi realizada por meio de 100 *ressamples* de *bootstrap*, incluindo ambos com e sem correção de viés para considerar o otimismo do modelo. A calibração foi

avaliada graficamente usando gráficos de calibração para avaliar o quão bem os riscos observados e previstos se alinham em toda a faixa de riscos previstos.

As associações das variáveis com o tempo livre de re-hospitalização ao longo de 90 dias foram determinadas em modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox multivariados, utilizando as mesmas variáveis do modelo progressivo. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software R versão 4.2 (*R Foundation for Statistical Computing*)<sup>25, 26</sup>

### **3.6 CLASSIFICAÇÃO DE REJEIÇÃO**

Os episódios de rejeição celular e/ou mediada por anticorpos foram considerados, de acordo com a classificação da *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*.<sup>27, 28, 29</sup>

#### **3.6.1 Classificação de rejeição Celular:**

- Achados histopatológicos:

Grau 0R :Ausência de infiltrado inflamatório

Grau 1R: Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário ou intersticial geralmente discreto, sem dano celular ou com foco único de agressão dos cardiomiócitos

Grau 2R: Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário multifocal com dois ou mais focos de agressão dos cardiomiócitos

Grau 3R: Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário difuso, geralmente com presença de polimorfonucleares associado a múltiplos focos de agressão dos cardiomiócitos

### 3.6.2 Classificação de rejeição Humoral:

- pAMR 0: negativa para rejeição humoral (estudos histológico e imunopatológicos negativos).
- pAMR 1 (H+): rejeição humoral apenas histológica (ausência de achados imunopatológicos e presença de achados histológicos).
- pAMR 1 (I+): rejeição humoral apenas pela imunopatologia (ausência de achados histológicos e presença de achados pela imunopatologia – C4d / C3d e/ou CD68 positivos).
- pAMR 2: definida pela presença de achados histológicos e imunopatológicos para rejeição humoral.
- pAMR 3: rejeição humoral grave caracterizada pela presença de hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial e marcadores de imunopatologia.

### 3.7 CLASSIFICAÇÃO DE CHARLSON <sup>24</sup>

Índice de Comorbidades de Charlson é um método conhecido para avaliação de comorbidades. Utilizou-se para o modelo clínico da análise estatística.

- 1      Infarto do miocárdio  
         IC  
         Doença vascular periférica  
         Doença cérebro-vascular  
         Demência

- Doença pulmonar crônica
- Doença do tecido conjuntivo 7
- Úlcera
- Doença crônica do fígado e cirrose
- Diabetes sem complicação
  
- 2 Hemiplegia ou paraplegia
  - Doença renal severa ou moderada
  - Diabetes com complicação
  - Tumor
  - Leucemia
  - Linfoma
  
- 3 Doença do fígado severa ou moderada
  
- 7 Tumor maligno, metástase
  - AIDS

### **3.8 INFECÇÃO**

Como critério para confirmação de infecção, usamos análise de exames laboratoriais tais como: PCR de citomegalovírus, PCR, hemograma, culturas e exames de imagem.

### **3.9 REATIVAÇÃO DE CHAGAS**

O diagnóstico da reativação de Chagas foi realizada através da biópsia endomiocárdica ou cutânea e/ou PCR de Chagas (quantitativo/qualitativo positivos) no sangue, associado a suspeita clínica. Foi considerado reativação também, quando houve suspeita clínica e foi iniciado o tratamento com benznidazol.

### **3.10. COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS**

Consideramos que nossos pacientes tiveram complicações neurológicas quando foi evidenciado rebaixamento de nível de consciência, delirium, convulsão e/ou déficit focal. Foram realizados exames de imagem para elucidar o diagnóstico.

## **4 ACESSO AOS DADOS E DOCUMENTOS**

---

---

## **4 ACESSO AOS DADOS E DOCUMENTOS**

O estudo poderá ser auditado por autoridades governamentais regulatórias ou pela Comissão de Ética do InCor. O acesso aos prontuários médicos, o banco de dados e outros documentos estarão disponíveis para auditoria. Os participantes não foram identificados pelo nome e a confidencialidade da informação dos prontuários médicos será preservada, exceto se esta informação for solicitada pela regulação.

## **5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

---

---

## **5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo foi submetido à Comissão Científica do Instituto do Coração e ao Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foi aprovado sob - CAPPesq: SDC 5296/21/071

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado tendo em vista que se trata de um estudo de banco de dados retrospectivo, no qual nenhuma intervenção foi realizada e a identidade do participante foi e continuará a ser preservada.

## **6 ORÇAMENTO**

---

---

## **6 ORÇAMENTO**

O estudo foi custeado pelo pesquisador.

## **7 RESULTADOS**

---

---

## 7 RESULTADOS

### 7.1 DADOS BASAIS

As características basais de acordo com a ocorrência de re-hospitalização ou não estão apresentadas na Tabela 1, não foram observadas diferenças entre os grupos em relação a características demográficas, clínicas e dados laboratoriais. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (64,0%) e caucasiano (66,9%). A média de idade foi de  $46,9 \pm 12,8$  anos. A causa mais comum da IC pré-transplante foi miocardiopatia dilatada (35,7%), seguida pela miocardiopatia chagásica (34,9%).

**Tabela 1 -** Dados basais dos receptores de transplante cardíaco

	Sem reinternação (n = 121)	Com reinternação (n = 118)	Total (n = 239)
<b>Sexo</b>			
Masculino	75 (62.0%)	80 (67.8%)	155 (64.9%)
Feminino	46 (38.0%)	38 (32.2%)	84 (35.1%)
<b>Idade média no dia do TC</b>	47.0 $\pm$ 12.9	46.8 $\pm$ 12.8	46.9 $\pm$ 12.8
<b>Raça</b>			
Branco	78 (64.5%)	82 (69.5%)	160 (66.9%)
Negro	19 (15.7%)	16 (13.6%)	35 (14.6%)
Pardo	24 (19.8%)	19 (16.1%)	43 (18.0%)
Amarelo	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
<b>Tipo Sanguíneo</b>			
O	58 (47.9%)	43 (36.4%)	101 (42.3%)
A	41 (33.9%)	48 (40.7%)	89 (37.2%)
B	13 (10.7%)	23 (19.5%)	36 (15.1%)
AB	9 (7.4%)	4 (3.4%)	13 (5.4%)
<b>Etiologia da IC</b>			
Cardiomiopatia Chagásica	45/121 (37.2%)	38/117 (32.5%)	83/238 (34.9%)
Cardiomiopatia Dilatada	42/121 (34.7%)	43/117 (36.8%)	85/238 (35.7%)
Cardiomiopatia Isquêmica	17/121 (14.0%)	22/117 (18.8%)	39/238 (16.4%)
Outras	17/121 (14.0%)	14/117 (12.0%)	31/238 (13.0%)

TC - Transplante Cardíaco

IC - Insuficiência Cardíaca

As características dos doadores estão expostas na Tabela 2, foram divididos em dois grupos com reinternação e sem reinternação. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no sexo, peso, altura, mecanismo de morte, se o doador apresentava hipertensão prévia ou parada cardiorrespiratória. Não houve diferença também em relação ao uso de drogas pelo doador, se ele apresentava ecocardiograma e em relação à hemoglobina.

**Tabela 2 - Características dos doadores**

	Sem reinternação (n = 121)	Com reinternação (n = 118)	Total (n = 239)	p-valor
<b>Idade</b>	30.7 ± 9.5	28.4 ± 8.6	29.6 ± 9.1	0.045
<b>Peso, kg</b>	77.0 [70.0; 85.0]	78.0 [70.0; 85.0]	78.0 [70.0; 85.0]	0.803
<b>Altura, cm</b>	175 [165; 180]	176 [170; 181]	175 [169; 180]	0.134
<b>Sexo</b>				
<b>Masculino</b>	99 (81.8%)	99 (83.9%)	198 (82.8%)	0.733
<b>Feminino</b>	22 (18.2%)	19 (16.1%)	41 (17.2%)	
<b>Mecanismo de morte</b>				
TCE	77 (63.6%)	82 (69.5%)	159 (66.5%)	0.569
AVCH	11 (9.1%)	12 (10.2%)	23 (9.6%)	
AVCI	5 (4.1%)	5 (4.2%)	10 (4.2%)	
HSA	15 (12.4%)	9 (7.6%)	24 (10.0%)	
Anoxia pós-PCR	4 (3.3%)	1 (0.8%)	5 (2.1%)	
Tumor cerebral	3 (2.5%)	2 (1.7%)	5 (2.1%)	
Abscesso cerebral	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (0.8%)	
Outros	6 (5.0%)	5 (4.2%)	11 (4.6%)	
<b>Hipertensão</b>	7 (5.8%)	7 (5.9%)	14 (5.9%)	
<b>PCR prévia</b>	14 (11.6%)	6 (5.1%)	20 (8.4%)	
Tempo da PCR	15.1 ± 13.4 (n = 13)	6.8 ± 4.3 (n = 5)	12.8 ± 12.1 (n = 18)	0.066
<b>Noraepinefrina</b>	103 (85.1%)	96 (81.4%)	199 (83.3%)	0.490
Noraepinefrina dose,mcg/kg/min	0.13 [0.08; 0.30] (n = 102)	0.13 [0.06; 0.30] (n = 95)	0.13 [0.07; 0.30] (n = 197)	0.828
<b>Vasopressina</b>	35 (28.9%)	35 (29.7%)	70 (29.3%)	> 0.999
Vasopressina dose, u/h	0.70 [0.35; 1.20] (n = 32)	0.90 [0.50; 1.20] (n = 34)	0.80 [0.50; 1.20] (n = 66)	0.593
<b>ECO TT</b>				
<b>Não realizado</b>	59 (48.8%)	68 (57.6%)	127 (53.1%)	0.195
<b>Normal</b>	62 (51.2%)	50 (42.4%)	112 (46.9%)	
<b>Hemoglobina</b>	10.7 ± 2.8	10.6 ± 2.7	10.7 ± 2.7	0.797

TCE – Traumatismo Crânio Encefálico; AVCH – Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico; HSA- Hemorragia Subaracnóidea; PCR – parada cardiorrespiratória; ECO – ecocardiograma transtorácico.

## 7.2 DESFECHOS CLÍNICOS

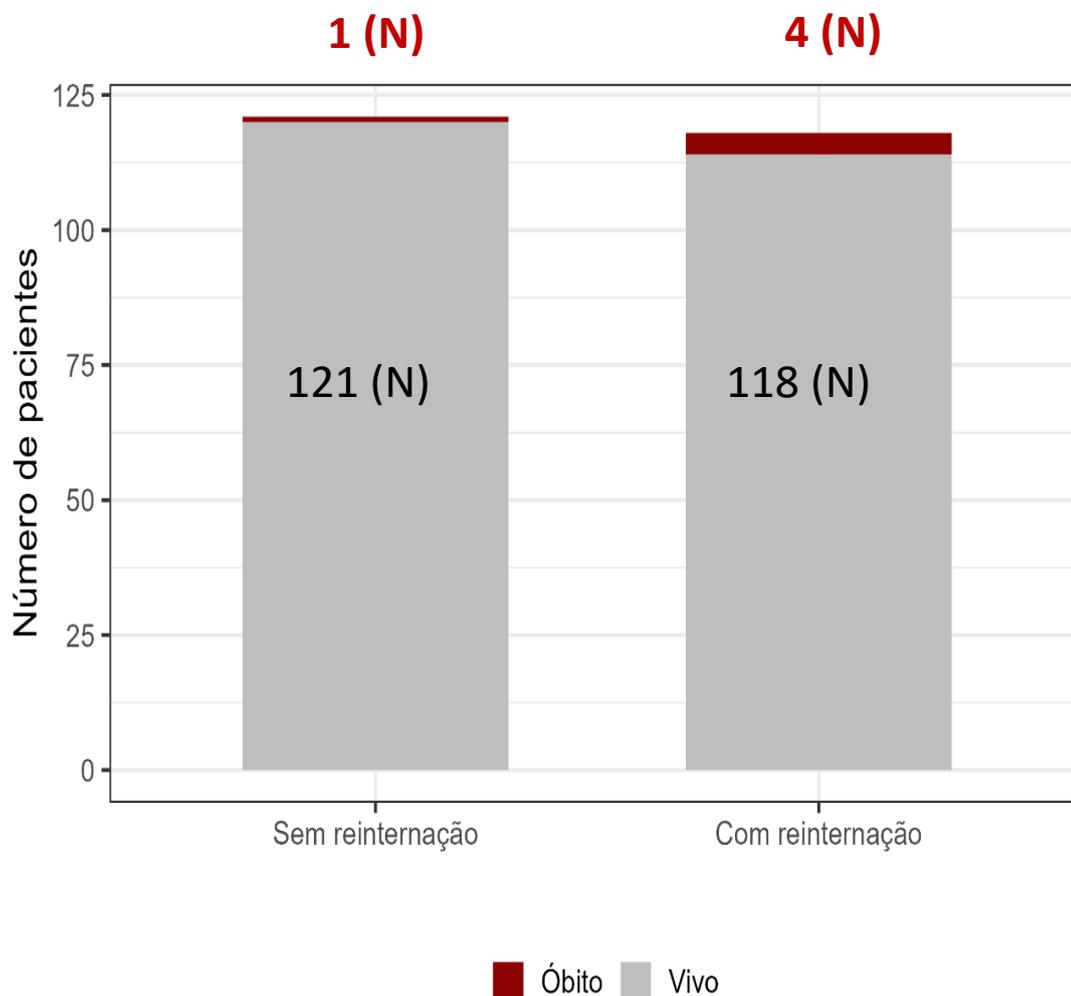
### 7.2.1 População do Estudo e Reinternações

Entre 2013 e 2019, 239 receptores de transplante de coração atenderam aos critérios de inclusão para nosso estudo. Destes, 118 (49,4%) apresentaram uma nova hospitalização de urgência dentro de 90 dias após a alta hospitalar e 5 (2,01%) faleceram dentro deste período de tempo (Figura 2), o número total de re-hospitalizações foi de 137 e a média de readmissões por paciente foi de 1,16.

A maioria dos pacientes que foi re-hospitalizada teve uma nova admissão hospitalar (86,0%), enquanto 13% tiveram duas e 2% tiveram três (Tabela 3).

O tempo médio entre a alta da hospitalização índice e a nova admissão hospitalar foi de  $37,0 \pm 22,6$  dias e a duração média da readmissão foi de  $20,5 \pm 21,9$  dias.

**Figura 2 -** Desfechos entre os 239 pacientes até 3 meses pós-alta  
N(239)

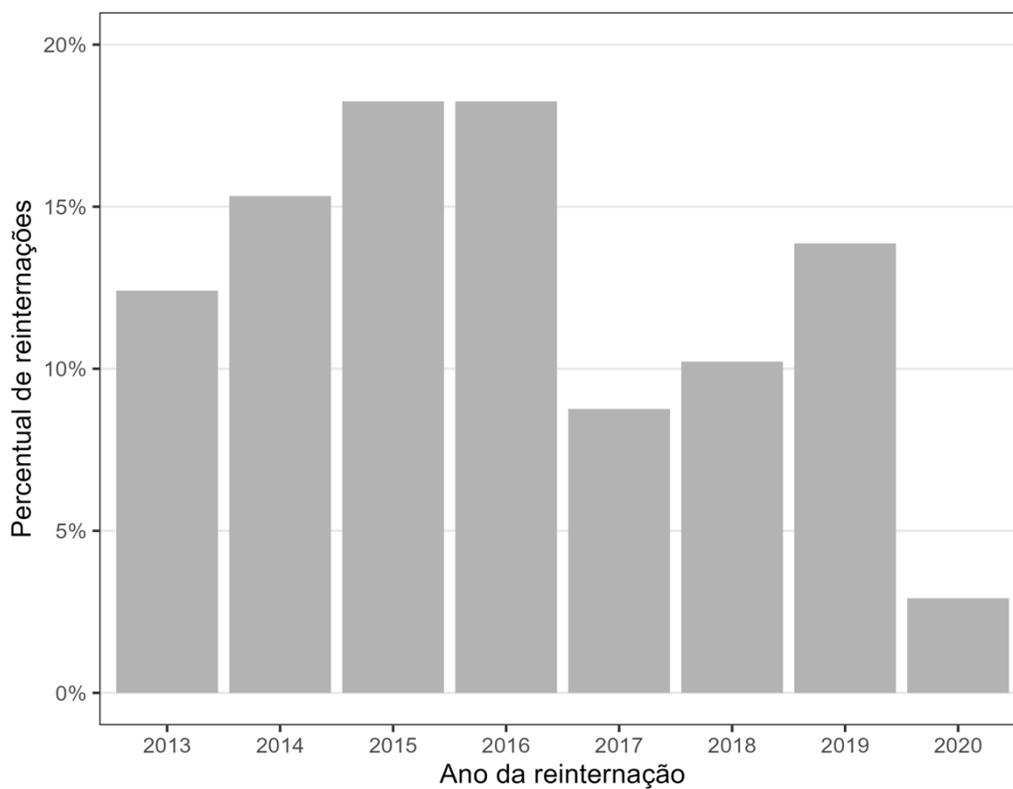


**Tabela 3 -** Distribuição da quantidade de reinternações dos 118 pacientes até 90 dias após a alta

Número de Hospitalizações	Número de pacientes	% dos pacientes
1	101	86%
2	15	13%
3	2	2%
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

A distribuição das internações, por ano, está exposta no Figura 3. Sendo que a maior porcentagem de reinternações foi nos anos de 2015 e 2016.

**Figura 3 -** Distribuição percentual das reinternações por ano



### 7.3 COMPLICAÇÕES INTRA-HOSPITALARES

Durante a internação inicial, 44,3% dos pacientes apresentaram infecções. Tabela 3, as taxas de infecções bacterianas, virais e fúngicas foram semelhantes entre os grupos de estudo. No geral, complicações neurológicas ocorreram em 17,2% dos pacientes, com sangramento intracraniano sendo mais frequente entre aqueles que foram reinternados em comparação com aqueles que não foram reinternados (10,6% vs. 3,3%;  $p=0,037$ ). Um total de 29,8% teve rejeição celular e 1,7% rejeição humoral (Tabela 4).

**Tabela 4 -** Complicações durante a internação índice

	Sem reinternação (n = 121)	Com reinternação (n = 118)	Total (n = 239)	p-valor
<b>Infecção</b>	54/121 (44.6%)	50/114 (43.9%)	104/235 (44.3%)	> 0.999
Infecção Bacteriana	38 (31.4%)	41 (34.7%)	79 (33.1%)	0.680
Infecção Viral	17 (14.0%)	8 (6.8%)	25 (10.5%)	0.090
Infecção Fúngica	5 (4.1%)	1 (0.8%)	6 (2.5%)	0.213
Outras	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	> 0.999
<b>Complicações neurológicas</b>	20/120 (16.7%)	20/113 (17.7%)	40/233 (17.2%)	0.863
Convulsão	16/120 (13.3%)	14/113 (12.4%)	30/233 (12.9%)	0.848
Sangramento	4/120 (3.3%)	12/113 (10.6%)	16/233 (6.9%)	<b>0.037</b>
<b>Rejeição Celular</b>	31/118 (26.3%)	39/117 (33.3%)	70/235 (29.8%)	0.256
<b>Rejeição Humoral</b>	2/117 (1.7%)	2/117 (1.7%)	4/234 (1.7%)	> 0.999
Miocardiopatia Chagásica	38/104 (36.5%)	31/107 (29.0%)	69/211 (32.7%)	0.304
<b>Reativação de Chagas</b>	3/38 (7.9%)	0/29 (0.0%)	3/67 (4.5%)	0.252

#### **7.4 DADOS DO DIA DA INCLUSÃO EM FILA DE TC**

Na Tabela 5 foram apresentadas as drogas e dispositivos que os pacientes estavam usando no momento da inclusão do paciente em fila de transplante cardíaco, foram realizadas comparações entre os grupos que reinternaram e os que não reinternaram.

Dentre as variáveis analisadas estavam o uso das drogas: dobutamina, milrinone, epinenfrina, norepinefrina, nitroprussiato de sódio e óxido nítrico, nenhuma delas apresentou significância estatística. Dentre os dispositivos avaliados estavam a presença de ECMO que não apresentou significância estatística e o uso de BIA que apresentou significância em termos de variação entre os grupos. Os pacientes que utilizaram BIA por mais tempo (média de 24 dias) foram os que mais reinternaram  $p < 0.012$ .

**Tabela 5 -** Drogas vasoativas e dispositivos no dia da inclusão em fila de TC

	Sem reinternação (n = 121)	Com reinternação (n = 118)	Total (n = 239)	p-valor
Dobutamina – Sim	91 (75.2%)	78 (66.1%)	169 (70.7%)	0.155
Milrinone – Sim	17 (14.0%)	16 (13.6%)	33 (13.8%)	> 0.999
Epinefrina – Sim	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	> 0.999
Norepinefrina – Sim	3 (2.5%)	4 (3.4%)	7 (2.9%)	0.720
Nitroprussiato – Sim	39 (32.2%)	30 (25.4%)	69 (28.9%)	0.257
Oxido Nítrico	5 (4.1%)	5 (4.2%)	10 (4.2%)	> 0.999
ECMO – Sim	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	> 0.999
Dias com ECMO	14.0 ± NA	8.0 ± NA	11.0 ± 4.2	-
BIA	33 (27.3%)	25 (21.2%)	58 (24.3%)	0.294
Dias com BIA	15.0 [8.0; 24.0] (n = 33)	24.0 [15.0; 35.0] (n = 25)	18.0 [11.2; 26.0] (n = 58)	<b>0.012</b>
<b>BIA (dias)</b>				
Não	88 (72.7%)	93 (78.8%)	181 (75.7%)	0.127
Sim, < 20	22 (18.2%)	11 (9.3%)	33 (13.8%)	
Sim, >= 20	11 (9.1%)	14 (11.9%)	25 (10.5%)	

ECMO -oxigenação por membrana extracorpórea; BIA- balão intra-aórtico

### 7.4.1 Dados do dia do Transplante Cardíaco

Na Tabela 6, estão apresentados os dados do dia do TC. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que reinternaram e os que não reinternaram.

As variáveis avaliadas foram se o paciente estava em prioridade na fila de transplante, causa da prioridade em fila, dias em prioridade, tempo em fila de espera para o transplante e se o paciente usou terapia de indução. Nenhuma das variáveis apresentou diferença com significância estatística entre os dois grupos.

**Tabela 6 -** Dados do dia do Transplante Cardíaco

	Sem reinternação (n = 121)	Com reinternação (n = 118)	Total (n = 239)	p-valor
<b>Prioridade (Sim)</b>	117 (96.7%)	107 (90.7%)	224 (93.7%)	0.065
<b>Causa da prioridade</b>				
BIA	68/117 (58.1%)	50/107 (46.7%)	118/224 (52.7%)	0.116
Câmara técnica	2/117 (1.7%)	6/107 (5.6%)	8/224 (3.6%)	
Dispositivo de assistência ventricular	3/117 (2.6%)	7/107 (6.5%)	10/224 (4.5%)	
Inotrópico	44/117 (37.6%)	44/107 (41.1%)	88/224 (39.3%)	
<b>Dias em prioridades</b>	35.0 [16.0; 64.0] (n = 117)	29.0 [14.0; 64.0] (n = 107)	34.0 [15.0; 64.5] (n = 224)	0.476
<b>Tempo em lista de espera</b>	56.0 [21.0; 142.0]	55.0 [20.0; 138.5]	56.0 [20.0; 140.5]	0.698
<b>Terapia de indução</b>				
Não	11/120 (9.2%)	14/117 (12.0%)	25/237 (10.5%)	0.531
Basiliximabe ou Timoglobulina	109/120 (90.8%)	103/117 (88.0%)	212/237 (89.5%)	

BIA- balão intra-aórtico

## 7.5 DADOS NO MOMENTO DA ALTA DA INTERNAÇÃO ÍNDICE

Na Tabela 7, foram expostas variáveis laboratoriais do dia da alta da internação índice e foram divididas em dois grupos, os pacientes que reinternaram e os que não reinternaram.

As variáveis analisadas foram: ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular, hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas, PCR, lactato, TGO transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), bilirrubina e albumina.

Os níveis médios de PCR foram mais elevados entre os pacientes que foram readmitidos em comparação com aqueles que não foram readmitidos (5,3 mg/dL vs. 3,3 mg/dL;  $p < 0,043$ ). Não foram observadas diferenças em outros dados laboratoriais entre os grupos de estudo.

Quando a PCR foi agrupada em dois grupos PCR < 10 mg/dL ou ausente e o grupo PCR > 10 mg/dL, também houve significância estatística sendo que o grupo dos pacientes que reinternaram 30% apresentaram PCR > 10 mg/dL quando comparados aos pacientes que não reinternaram 18,2% para  $p < 0,034$ .

**Tabela 7** - Exames laboratoriais da alta da internação índice

	Sem reinternação (n = 121)	Com reinternação (n = 118)	Total (n = 239)	p-valor
<b>Ureia, mg/dL</b>	52.9 ± 18.1 (n = 117)	56.2 ± 19.7 (n = 117)	54.5 ± 18.9 (n = 234)	0.172
<b>Creatinina, mg/dL</b>	1.1 [0.8; 1.3] (n = 119)	1.2[0.9; 1.4] (n = 116)	1.1[0.9; 1.4] (n = 235)	0.127
<b>Hemoglobina, g/dL</b>	10.7 [9.9; 11.9] (n = 121)	10.5 [9.4; 11.8] (n = 117)	10.6 [9.6; 11.9] (n = 238)	0.173
<b>Leucocitos, /mm<sup>3</sup></b>	7660 [5570; 9200]	8200 [6550; 10895]	7920 [5895; 10495]	0.034
<b>Linfócitos/mm<sup>3</sup></b>	720.0 [20.0; 1120.0]	689.5 [17.5; 1283.5]	700.0 [18.5; 1238.5]	0.895
<b>Plaquetas, /mm<sup>3</sup></b>	230500 [153750; 315000] (n = 120)	253000 [196000; 306000] (n = 117)	244000 [175000; 309000] (n = 237)	0.218
<b>PCR mg/dL</b>	3.3 [1.3; 9.1] (n = 94)	5.3 [2.0; 12.9] (n = 100)	3.7 [1.6; 11.8] (n = 194)	<b>0.043</b>
<b>PCR mg/dL</b>				
Não disponível ou ≤ 10	99 (81.8%)	82 (69.5%)	181 (75.7%)	<b>0.034</b>
> 10	22 (18.2%)	36 (30.5%)	58 (24.3%)	
<b>Lactato</b>	12.7 ± 4.1 (n = 10)	12.4 ± 3.1 (n = 7)	12.6 ± 3.6 (n = 17)	0.878
<b>TGO, mg/dL</b>	22.7 ± 12.6(n = 22)	19.3 ± 7.3 (n = 33)	20.7 ± 9.8 (n = 55)	0.262
<b>TGP, mg/dL</b>	30.0 [20.0; 34.0] (n = 21)	29.0 [17.0; 38.0] (n = 33)	29.5 [18.2; 37.5] (n = 54)	0.950
<b>Bilirrubina</b>	0.7 ± 0.5 (n = 5)	0.5 ± 0.2 (n = 5)	0.6 ± 0.4 (n = 10)	0.369
<b>Albumina, g/dL</b>	2.9 ± 0.4 (n = 12)	2.9 ± 0.4 (n = 6)	2.9 ± 0.4 (n = 18)	> 0.999

GFR – taxa de filtração glomerular; PCR – proteína C reativa; TGO – transaminase oxalacética; TGP – transaminase pirúvica.

Na Tabela 8, foram analisados os imunossupressores e doses no dia da alta hospitalar da internação índice. Os pacientes foram divididos em dois grupos os que reinternaram e os que não reinternaram.

As variáveis foram: os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), antiproliferativos (azatioprina e micofenolato), prednisona, e inibidores de sinal (sirolimus e everolimus), se elas estavam presentes ou ausentes e as suas doses.

Dentre as variáveis que apresentaram significância estatística entre os grupos foi o nível sérico de tacrolimus, os pacientes que reinternaram apresentaram médias de níveis séricos maiores  $13.5 \pm 3.9$  quando comparados aos que não reinternaram  $11.4 \pm 4.1$  para  $p < 0,037$ .

Quando os antiproliferativos foram agrupados azatioprina  $> 100$  mg + micofenolato = 1440 mg e o outro grupo azatioprina  $< \text{ou} = 100$  mg e micofenolato  $< 1440$ , houve significância estatística, o grupo que reinternou foi o grupo que apresentou porcentagem maior com doses maiores de antiproliferativo 51,7 %, quando comparado ao grupo que não reinternou 32,2% para  $p < 0,08$ .

A dose de prednisona foi outra variável que apresentou significância estatística entre os grupos que reinternaram e não reinternaram, a média da dose foi de 20mg para  $p < 0.049$ .

Para entendermos melhor a variação da dose da prednisona usamos a Tabela 9, para nos auxiliar na diferença entre os grupos com reinternação e sem reinternação.

**Tabela 8 -** Imunossupressores na alta da internação índice

	Sem re-internação (n = 121)	Com re-internação (n = 118)	Total (n = 239)	p-valor
<b>Inibidores de Calcineurina (I.C)</b>				
Ausente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.390
Ciclosporina	90 (74.4%)	81 (68.6%)	171 (71.5%)	
FK	31 (25.6%)	37 (31.4%)	68 (28.5%)	
NS Ciclosporina	290.2 ± 78.2 (n = 87)	286.9 ± 69.8 (n = 80)	288.6 ± 74.1 (n = 167)	0.774
NS FK	11.4 ± 4.1 (n = 30)	13.5 ± 3.9 (n = 37)	12.6 ± 4.1 (n = 67)	<b>0.037</b>
<b>I.C agrupados</b>				
Ciclo ≤ 300 / Tacro ≤ 10	62/117 (53.0%)	56/117 (47.9%)	118/234 (50.4%)	0.513
Ciclo > 300 / Tacro > 10	55/117 (47.0%)	61/117 (52.1%)	116/234 (49.6%)	
<b>Antiproliferativos</b>				
Ausente	5 (4.1%)	2 (1.7%)	7 (2.9%)	0.237
MMF	87 (71.9%)	95 (80.5%)	182 (76.2%)	
Azatioprina	29 (24.0%)	21 (17.8%)	50 (20.9%)	
<b>Antiproliferativos agrupados</b>				
Ausente	5 (4.1%)	2 (1.7%)	7 (2.9%)	<b>0.008</b>
Aza ≤ 100 / MMF < 1440	77 (63.6%)	55 (46.6%)	132 (55.2%)	
Aza > 100 / MMF = 1440	39 (32.2%)	61 (51.7%)	100 (41.8%)	
<b>Corticosteroides</b>				
Ausente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Prednisona	121 (100.0%)	118 (100.0%)	239 (100.0%)	
Prednisona dose	20.0 [10.0; 30.0]	20.0 [15.0; 30.0]	20.0 [12.5; 30.0]	<b>0.049</b>
<b>Inibidores de Sinal</b>				
Ausente	120 (99.2%)	118 (100.0%)	238 (99.6%)	> 0.999
Sirolimus	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Everolimus	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	

I.C-Inibidor de Calcineurina ; FK – Tacrolimus; MMF – micofenolato; Aza - azatioprina

**Tabela 9** - Prednisona

<b>PREDNISONA DOSE (MG)</b>	<b>SEM REINTERNAÇÃO (N = 121)</b>	<b>COM REINTERNAÇÃO (N = 118)</b>
5	6%	2%
10	23%	19%
15	12%	11%
18	0%	1%
20	33%	31%
30	13%	14%
40	7%	13%
50	2%	4%
55	0%	1%
60	3%	3%
70	1%	2%
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>MÉDIA ± DP DA DOSE</b>	<b>21.7 ± 14.0</b>	<b>24.9 ± 14.6</b>

## 7.6 REINTERNAÇÃO E FATORES PREDITIVOS

A principal causa de reinternação foi a infecção (55%), seguida pela rejeição (26%) e complicações neurológicas (3%) (Tabela 10).

**Tabela 10 -** Motivos das Reinternações

Motivo da Internação	N	%
Infecção	75	55%
Rejeição	36	26%
Complicações neurológicas	4	3%
Outras	22	16%
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100%</b>

No modelo de regressão logística multivariada, a PCR na alta hospitalar  $\geq 10$  e a ocorrência de sangramento intracraniano na hospitalização inicial foram associadas a um aumento no risco de reinternação. Uma duração mais longa da hospitalização inicial e o uso de doses mais baixas de azatioprina foram associados a um menor risco de reinternação (Tabela 11), a área sob a curva ROC para o modelo progressivo foi de 0,68 ((IC 95% 0,61 - 0,74). O modelo que inclui variáveis de interesse clínico mostrou resultados semelhantes em relação aos níveis de PCR e à duração da hospitalização inicial (Tabela 12), gráficos de calibração após validação interna com 100 amostras *bootstraps* do banco de dados demonstraram boa calibração para ambos os modelos (Figura 3), indicando boa concordância entre os riscos previstos e observados (linhas de calibração), mesmo após correção para o

superajustamento (correção de viés). O uso de doses mais altas de azatioprina e micofenolato na alta hospitalar esteve associado a um maior risco de reinternação. Modelos de Cox também apresentaram resultados semelhantes (Tabela 13).

Curvas de *Kaplan-Meier* para sobrevida livre de reinternação de acordo com a ocorrência de sangramento intracraniano na admissão hospitalar inicial e a dose de imunossupressores são apresentadas na Figura 4.

**Tabela 11 -** Variáveis associadas à re-hospitalização no modelo de regressão logística com múltiplas variáveis

Coeficiente	Estimativa	Erro padrão	Odds ratio (OR)	CI 95%	P valor
“Intercepto”	0.64				0.038
Dias de Hospitalização	-0.02	0.01	0.980	0.968 0.993	0.002
Sangramento Neurológico (sim)	1.31	0.65	3.720	1.043 13.268	0.043
PCR alta < 10	Ref	Ref	1.000	Ref Ref	Ref
PCR alta >= 10	0.67	0.33	1.960	1.032 3.721	0.040
Azatioprina dose (mg)	Ref	Ref	1.000	Ref Ref	Ref
Azatioprina dose <= 100 (mg)	-0.93	0.42	0.393	0.172 0.901	0.027
Azatioprina dose > 100 (mg)	0.67	0.71	1.945	0.487 7.775	0.347

**Tabela 12 -** Variáveis associadas à re-hospitalização no modelo clínico de regressão logística multivariada

Variável	Estimativa	Erro padrão	Odds Ratio	95% CI		p valor
“Intercepto”	0.096					0.876
Sexo feminino	-0.138	0.299	0.871	0.484	1.566	0.645
Etiologia – Chagas	Ref	Ref	1.000	Ref	Ref	Ref
Etiologia – Dilatada	-0.091	0.354	0.913	0.456	1.830	0.798
Etiologia – Isquêmica	-0.049	0.470	0.952	0.379	2.390	0.917
Etiologia – Outras	-0.229	0.481	0.795	0.310	2.041	0.634
Proteína C Reativa (mg/dL)	0.021	0.010	1.021	1.000	1.042	0.048
Balão intra-aórtico pré TC	-0.389	0.295	0.678	0.380	1.209	0.188
Corticosteroide Dose (mg/dia)	0.002	0.012	1.002	0.979	1.025	0.882
Dias de hospitalização antes do TC	-0.001	0.003	0.999	0.993	1.004	0.606
Dias de Hospitalização	-0.020	0.007	0.980	0.967	0.994	0.005
Terapias – Sim	-0.104	0.730	0.901	0.215	3.770	0.887
Índice de Charlson	0.166	0.127	1.180	0.920	1.514	0.192
Azatioprina dose(mg) <= 100 ou Micofenolato dose (mg) < 1440	Ref	Ref	1.000	Ref	Ref	Ref
Azatioprina dose > 100 ou Micofenolato dose (mg) = 1440	0.732	0.317	2.079	1.116	3.872	0.021
Complicações intra-hospitalares	0.338	0.295	1.402	0.786	2.501	0.252

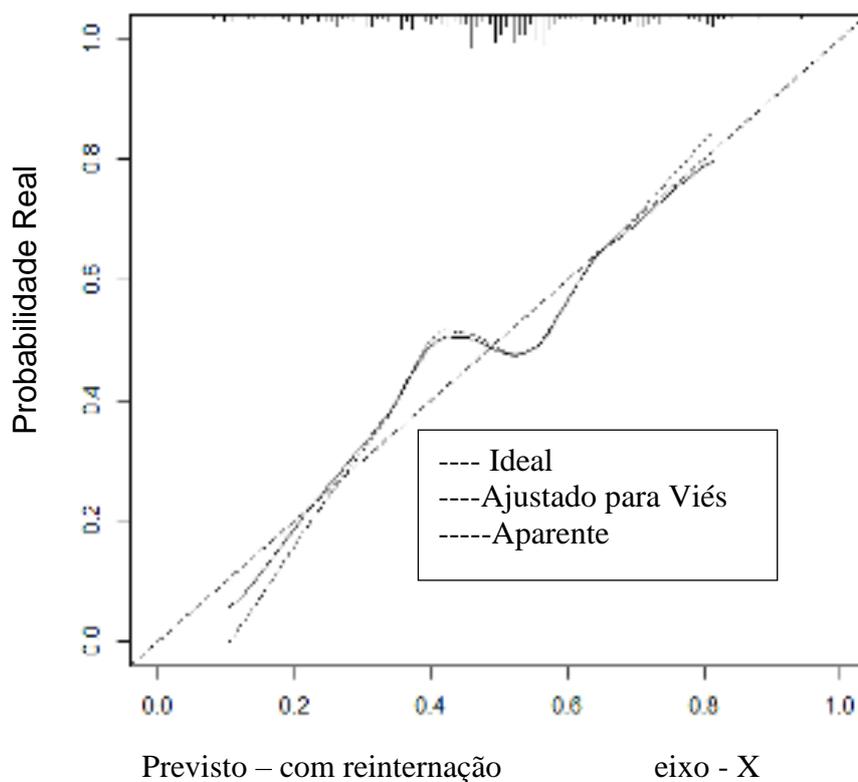
TC – Transplante Cardíaco

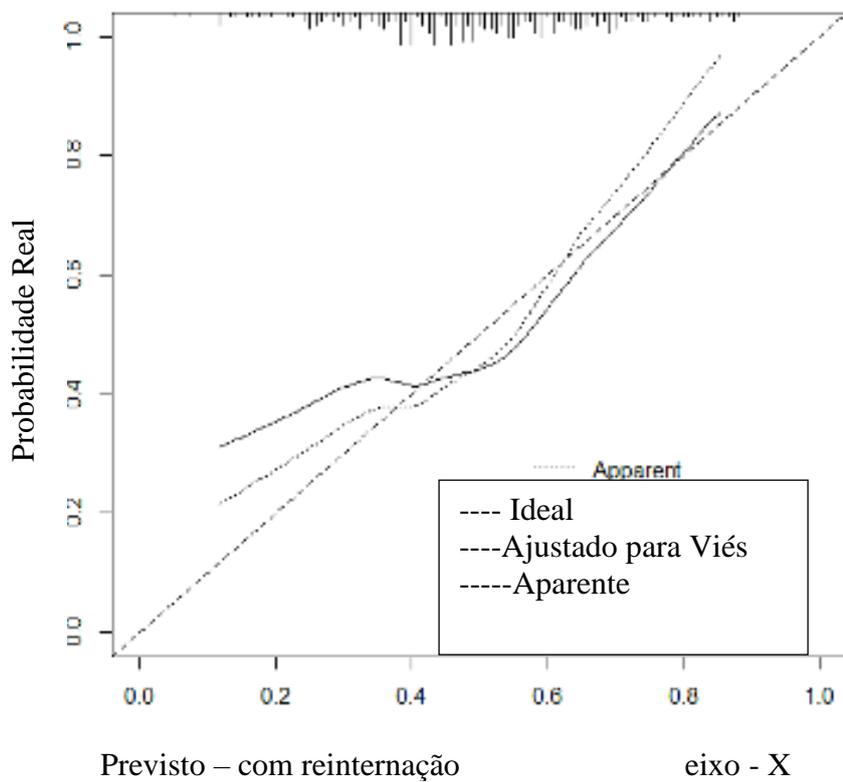
**Tabela 13 -** Variáveis associadas à re-hospitalização no modelo com Cox multivariado

Variáveis	Estimativa	Hazard Ratio	95% CI		p-valor
Sangramento neurológico	0.95	2.60	1.40	4.80	0.002
Dias de hospitalização	-0.01	0.99	0.98	1.00	0.012
Azatioprina dose > 100 ou Micofenolato dose (mg) = 1440	0.49	1.63	1.11	2.40	0.013
Proteína C Reativa (dia da alta) >= 10	0.51	1.66	1.11	2.49	0.014

O painel abaixo exibe a linha de calibração para o modelo logístico de regressão progressiva passo a passo, enquanto o painel inferior representa a linha de calibração para o modelo clínico. A calibração ideal é indicada pela linha tracejada cinza. A linha tracejada cinza pontilhada representa o ajuste suavizado da calibração observada para ambos os modelos após a validação interna por meio de 100 amostras *bootstrap* do banco de dados. A linha cinza sólida corresponde a uma linha de calibração corrigida para viés, que é usada para corrigir qualquer otimismo decorrente do modelo original. Ao longo do eixo x de ambos os gráficos, histogramas ilustram a distribuição de riscos previstos para readmissão em 90 dias.

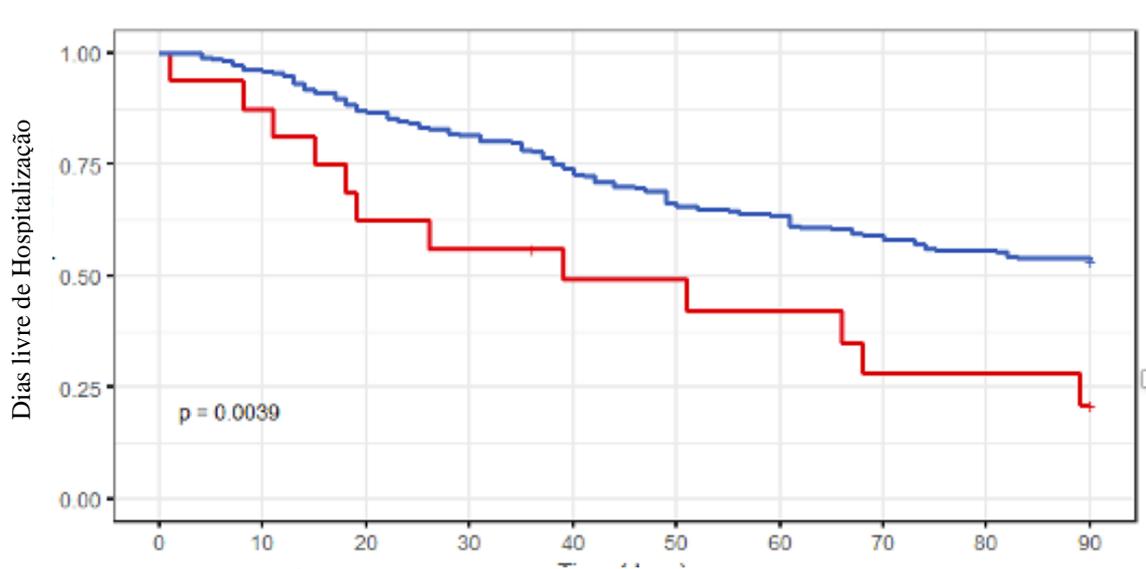
**Figura 4 - Gráficos de Calibração**



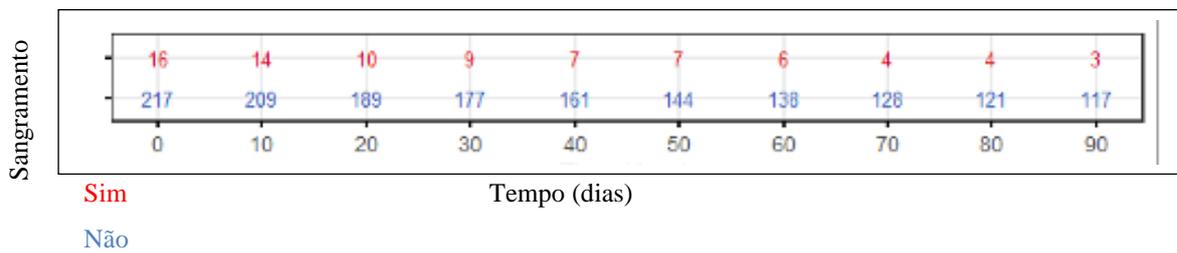


**Figura 5 -** Sobrevivência livre de re-hospitalização de acordo com a ocorrência de sangramento intracraniano na hospitalização inicial ou não (A)

(A)



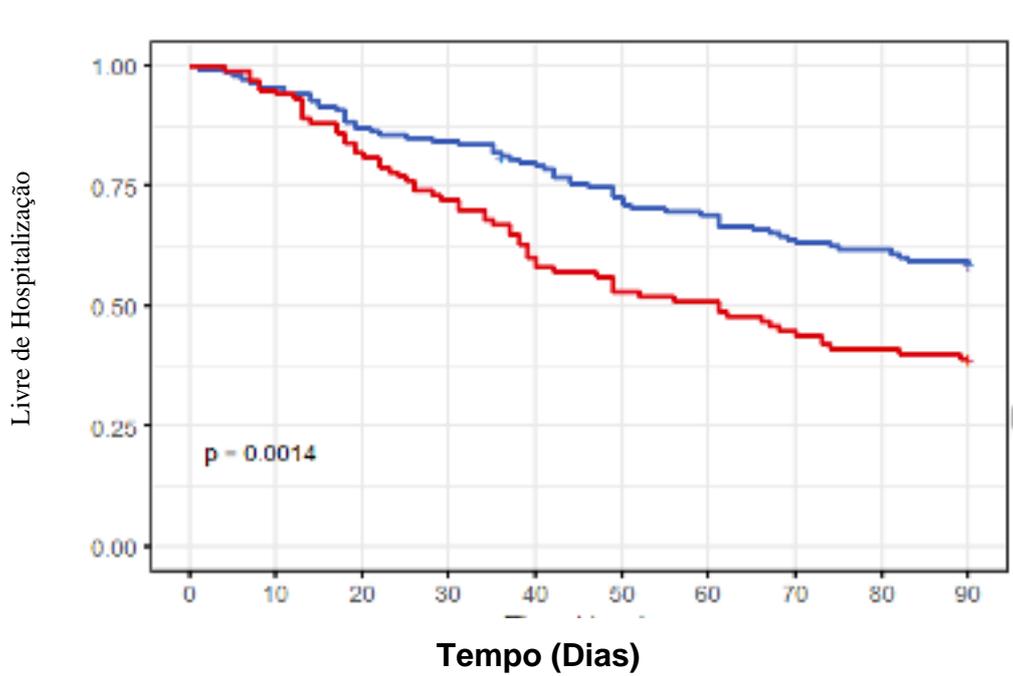
Sangramento SIM / NÃO



continua

**Figura 5 -** Sobrevivência livre de re-hospitalização de acordo com a dose de imunossupressor (B)

**(B)**



Antiproliferativo – Azatioprina  $\leq 100$ mg ou  $< 1440$ mg ou Azatioprina  $> 100$  ou Micofenolato =  $1440$ mg.

Antiproliferativo

Aza $\leq 100$ /Micof $< 1440$	139	133	121	117	110	100	95	88	85	82
Aza $> 100$ /Micof = 1440	100	95	82	72	60	53	51	45	41	39
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90

Foram selecionadas inicialmente múltiplas variáveis até se chegar aos modelos que foram apresentados. As variáveis que foram testadas e não entraram no modelo seguem em Tabelas 14 e 15.

**Tabela 14 -** Análise de associação entre dias de Hospitalização e outras variáveis categóricas selecionadas inicialmente para o modelo

Variáveis	Categorias	Hospitalização dias	p-valor
Etiologia agrupada	Chagásica	37.0 [26.0; 52.5] (n = 83)	0.435
	Dilatada	33.0 [23.0; 48.0] (n = 81)	
	Isquêmica	35.5 [23.2; 52.2] (n = 38)	
	Outros	38.0 [29.5; 51.5] (n = 31)	
Sexo	Masculino	35.0 [24.0; 54.0] (n = 151)	0.636
	Feminino	35.0 [28.5; 46.5] (n = 83)	
Raça	Branco	36.0 [25.0; 53.0] (n = 155)	0.520
	Afro-descendente	31.0 [23.0; 44.5] (n = 35)	
	Pardo	38.0 [29.5; 54.0] (n = 43)	
	Amarelo	24.0 [24.0; 24.0] (n = 1)	
BIA (dias de uso)	Não	35.0 [25.0; 51.0] (n = 176)	0.248
	Sim, < 20	35.0 [22.0; 43.0] (n = 33)	
	Sim, >= 20	42.0 [29.0; 60.0] (n = 25)	
Terapia de indução agrupada	Basiliximabe ou Timoglobulina	31.5 [21.8; 45.0] (n = 24)	0.132
	Nenhuma	36.0 [25.8; 51.0] (n = 208)	
Uso de BIA pré TC	Sim	38.0 [27.0; 58.0] (n = 119)	<b>0.040</b>
	Não	34.0 [23.0; 48.0] (n = 115)	
PCR agrupada	Sem info	40.0 [30.0; 54.0] (n = 45)	0.834
	<= 2	35.0 [26.5; 50.0] (n = 59)	
	2 -  10	34.0 [25.0; 43.0] (n = 73)	
	> 10	33.0 [23.0; 57.0] (n = 57)	
Tacrolimus agrupado	Não	33.5 [23.0; 45.0] (n = 168)	<b>0.026</b>
	<= 10	52.0 [35.0; 66.0] (n = 21)	
	10 -  15	45.0 [29.0; 71.5] (n = 27)	
	> 15	40.0 [29.0; 58.0] (n = 17)	
Azatioprina agrupada	Não	35.0 [25.8; 51.2] (n = 184)	0.113
	<= 100	39.0 [23.8; 57.8] (n = 38)	
	> 100	26.5 [22.0; 33.2] (n = 12)	
Micofenolato dose agrupado	Não	38.0 [25.2; 58.2] (n = 56)	<b>0.018</b>
	< 1440	41.0 [29.0; 57.5] (n = 91)	
	>= 1440	30.0 [23.0; 41.5] (n = 87)	
Inibidor de Calcineurina agrupado	Ciclo <= 300/Tacro <= 10	36.0 [26.0; 48.0] (n = 121)	0.615
	Ciclo > 300/Tacro > 10	35.0 [25.0; 54.0] (n = 113)	
Antiproliferativo agrupado	Ausente	66.5 [58.5; 78.2] (n = 6)	< <b>0.001</b>
	Aza <= 100/Micof < 1440	40.0 [28.0; 59.0] (n = 129)	
	Aza > 100/Micof = 1440	30.0 [23.0; 41.0] (n = 99)	
Diuretico uso- Hidroclorotiazida	Sim	31.5 [26.0; 41.0] (n = 16)	< <b>0.001</b>
	Não	36.0 [25.0; 54.0] (n = 218)	
Sangramento	Sim	33.0 [27.0; 41.5] (n = 16)	0.854
	Não	36.0 [24.5; 54.0] (n = 207)	
Rejeição Celular agrupado	Não /sem rejeição (Ausente, 1R)	34.0 [23.0; 47.8] (n = 166)	0.092
	Com rejeição (2R ou 3R)	39.5 [30.0; 59.0] (n = 62)	

BIA – balão intra- aórtico; PCR proteína C reativa; TC – Transplante Cardíaco

**Tabela 15 -** Análise de correlação entre dias de hospitalização e outras variáveis numéricas selecionadas inicialmente para o modelo

Variáveis	Correlações de Spearman ( $\rho$ ) com dias de Hospitalização	p-valor
Creatinina na inclusão	0.120	0.064
Ureia na inclusão	0.190	<b>0.004</b>
Leucócitos na inclusão	0.090	0.173
Idade no dia do TC	0.090	0.165
Tempo de fila de TC	0.100	0.111
Ureia no dia TC	0.160	<b>0.012</b>
Leucócitos na alta	-0.190	<b>0.003</b>
Corticosteroide dose alta	-0.400	<b>&lt; 0.001</b>

TC- Transplante Cardíaco

## **8 DISCUSSÃO**

---

---

## 8 DISCUSSÃO

Em nossa coorte de receptores de TC em um centro de referência em cardiologia no Brasil, observamos que as readmissões urgentes nos primeiros 90 dias após a alta eram comuns. Importante destacar que a maioria dos casos de novas internações ocorreu nos primeiros meses, e a taxa de mortalidade nesse período foi baixa.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo dedicado a compreender melhor os fatores associados às readmissões nos primeiros meses após a alta hospitalar após um transplante cardíaco em adultos.

Exploramos a relação entre variáveis clínicas e laboratoriais com novas hospitalizações nesse período de 90 dias, período de maior vulnerabilidade após o TC.

Após ajuste multivariado, níveis elevados de PCR na alta e sangramento intracraniano durante a hospitalização inicial foram associados a um maior risco de readmissão. Por outro lado, uma maior duração da hospitalização inicial e o uso de doses mais baixas de azatioprina foram associados a um menor risco de readmissões.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, que incluiu 269 pacientes submetidos a TC, a taxa de readmissão dentro de um ano após a alta foi de 64%, e aproximadamente um terço foi readmitido mais de uma vez.<sup>16</sup>As causas mais frequentes de novas hospitalizações em sua coorte foram rejeições agudas, infecções e problemas cardiovasculares.

Em nosso estudo, metade dos pacientes apresentou readmissões urgentes dentro de 90 dias após a alta inicial. A maioria deles teve um episódio de readmissão que ocorreu por volta de 30 dias após a alta e durou aproximadamente 20 dias.

As principais razões para as readmissões em nossa população foram semelhantes às observadas na coorte do estudo realizado no Estados Unidos, com infecções e rejeição sendo as principais causas.

Outro estudo com 5.440 receptores de TC observou que 29% e 62% foram readmitidos dentro de 30 dias e 60 dias, respectivamente.<sup>13</sup>

De acordo com a *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), a taxa de mortalidade no primeiro ano após o transplante cardíaco é de aproximadamente 15%. Cerca de 31,7% dos pacientes tem como causa de óbito infecção, dentro do primeiro ano após o TC.<sup>30</sup>

Em nossa coorte, a mortalidade foi 2,1 % dos pacientes que foram de alta hospitalar da internação índice e faleceram nos primeiros 90 dias após a alta.

Em nosso estudo 55% pacientes que reinternaram tiveram alguma infecção, isso nos faz pensar que talvez os pacientes estivessem muito imunossuprimidos. Possivelmente aqueles pacientes que saíram de alta mais precocemente não estavam com a imunossupressão ajustada o suficiente, levando a reinternação precoce.

Novas hospitalizações em receptores de transplante cardíaco são bastante comuns, compreender os fatores associados ao risco de readmissões pode ajudar no desenvolvimento de estratégias para otimizar os recursos hospitalares e melhorar os resultados dos pacientes.<sup>31</sup>

Identificamos que os pacientes que tiveram internações mais longas na hospitalização índice apresentaram menor risco de readmissões. Esse achado foi consistente com os de *Jalowiec et al.*, que observaram que uma estadia mais curta para cirurgia de TC foi um preditor de maior tempo de reinternação no primeiro ano após o transplante cardíaco <sup>16</sup>.

A maioria dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco é frágil e apresenta algum grau de caquexia devido à insuficiência cardíaca avançada <sup>32, 33</sup>.

Sabe-se que a fragilidade leva à morbidade e à menor funcionalidade durante a internação hospitalar <sup>34, 35</sup>. Além disso, *Tsuji et al.* mostraram que a sarcopenia pré-transplante é um preditor de infecções após o TC <sup>36</sup>.

Inferimos que os pacientes que tiveram uma internação mais longa para o transplante cardíaco provavelmente tiveram mais tempo para compensação clínica pós-operatória, nutrição adequada, reabilitação e ajuste dos imunossupressores. Quanto mais ajustado os imunossupressores, nível sérico do inibidor de calcineurina adequado, dose de corticoide mais baixa, faz com que o paciente saia mais bem compensado.

Do ponto de vista de infecção se o corticoide estiver em dose mais baixa, o inibidor de calcineurina com nível sérico adequado o paciente pode infectar menos e também poderá rejeitar menos se a imunossupressão estiver ajustada. Supomos que dessa forma diminuiria a necessidade de reinternação do pacientes após o TC, pois assim não haveria necessidade do paciente ser readmitido, seja para realizar pulso com metilprednisolona por motivos de uma rejeição aguda ou para tratar uma possível infecção no caso do paciente estar muito imunossuprimido.

Também observamos que níveis elevados de PCR na alta hospitalar estavam associados a um maior risco de reinternação urgente. Uma vez que esse marcador indica inflamação <sup>37</sup> e a razão mais comum para a readmissão foi infecção, pode-se hipotetizar que alguns pacientes estavam muito imunocomprometidos durante o período vulnerável de 90 dias.

*Ziv-Baran et al.*, em seu estudo que incluiu 135.476, perceberam que pacientes que foram de alta com a proteína C-reativa mais elevada foram os pacientes que procuraram a emergência em até 7 dias após a alta. Ou seja, viram que mesmo uma discreta elevação da PCR (5-25 mg/L) foi independentemente associada a um risco significativo de reentrada no hospital. <sup>38</sup>

Complicações neurológicas podem ocorrer em 3-10% dos receptores de TC, levando a um significativo comprometimento do estado funcional do paciente e dos resultados clínicos <sup>39</sup>. Eventos cerebrovasculares isquêmicos são mais frequentes do que os hemorrágicos <sup>40</sup>.

Em nosso estudo, os pacientes que apresentaram sangramento intracraniano durante a hospitalização inicial tiveram uma probabilidade 3,72 vezes maior de readmissão do que aqueles que não tiveram.

Variações no controle da pressão arterial podem desempenhar um papel nesses eventos hemorrágicos, uma vez que os pacientes geralmente apresentam pressão arterial mais baixa antes do TC devido à insuficiência cardíaca em estágio avançado e, após a cirurgia, esses níveis tendem a aumentar.

A Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (*PRES -Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) que pode ser causada pelos

imunossupressores, também pode ser responsável por sangramentos neurológicos.<sup>41</sup> A *PRES* pode levar a alterações neurológicas tais como convulsões, discursos desconexos, eventos isquêmicos reversíveis e até mesmo sangramento neurológicos.

O diagnóstico de *PRES* é desafiador<sup>42</sup> sendo cada vez mais testados novos métodos de imagem para o diagnóstico.

Em nossa instituição utilizamos doppler transcraniano e ressonância magnética, muitas vezes é um diagnóstico de exclusão. Existe uma grande dificuldade nos diagnósticos diferenciais. Sempre contamos com a avaliação e acompanhamento da neurologia.

Como diagnóstico neurológico diferencial não podemos deixar de pensar em Chagoma sempre que estivermos diante de um paciente chagásico, no entanto, o diagnóstico também é desafiador precisando muitas vezes de biópsia.

No entanto, para elucidarmos melhor a causa do sangramento neurológico em nossa população, serão necessários estudos adicionais para entendermos os mecanismos patogênicos dos eventos de sangramento intracraniano após o transplante cardíaco.

A cardiomiopatia chagásica é uma doença negligenciada que representa um grande problema de saúde na América Latina, especialmente no Brasil.<sup>43, 44</sup>

A doença de Chagas foi a segunda causa mais comum de insuficiência cardíaca em estágio avançado que levou à necessidade de TC em nossa coorte.

Tendo em vista que a azatioprina tem efeitos imunossupressores menos potentes do que o micofenolato<sup>45</sup>, ela é a opção preferencial no Brasil para pacientes

chagásicos submetidos ao transplante cardíaco, a fim de evitar a reativação da doença<sup>3, 22, 43</sup>.

Para os pacientes chagásicos sempre buscamos deixar a imunossupressão mais baixa possível, para que o paciente não reative a doença de Chagas, no entanto, não podemos baixar muito a imunossupressão pois o risco de rejeição também existe, encontrar esse meio termo muitas vezes é desafiador.

Em nosso estudo, os pacientes que foram tratados com doses de azatioprina iguais ou inferiores a 100 mg diários tiveram cerca de 60% menos risco de readmissão em comparação com aqueles que usaram doses mais elevadas desse agente ou outros antiproliferativos. Essa observação sugere que uma imunossupressão leve pode ter contribuído para taxas mais baixas de re-hospitalização, provavelmente devido a um menor risco de infecção, ou talvez porque os pacientes reativaram menos a doença de Chagas e assim reinternaram menos.

Importante ressaltar que, em nosso estudo, não observamos uma relação entre a etiologia da insuficiência cardíaca e o risco de readmissões no período vulnerável.

Apesar dos pacientes chagásico serem de uma etiologia mais grave no pré-transplante, após o transplante eles não apresentaram diferença diante das outras etiologias quando comparados para internações e mortalidade.

Nossos achados acrescentam à literatura atual, sugerindo um caminho para reduzir as novas readmissões hospitalares nos 90 dias seguintes à alta após o TC, evitando doses excessivas de imunossupressores e planejando adequadamente o

momento certo para a alta hospitalar quando o paciente estiver completamente compensado e a imunossupressão ajustada.

## **9 LIMITAÇÕES**

---

---

## 9 LIMITAÇÕES

Reconhecemos algumas limitações do nosso estudo.

Essa análise foi realizada em uma pequena amostra de pacientes em um único centro no Brasil. Portanto, esses resultados podem não ser generalizáveis para outras populações. No entanto, nossas descobertas foram consistentes com resultados de outras coortes em outros países. Trata-se de um estudo retrospectivo com suas limitações inerentes, e nossos resultados devem ser interpretados como geradores de hipóteses. Utilizamos uma ampla gama de variáveis clínicas e laboratoriais disponíveis nos registros dos pacientes para explorar suas associações com re-hospitalizações no período vulnerável de 90 dias. Isso de fato não representa todas as informações possíveis disponíveis, mas sim variáveis com relevância clínica. Além disso, detalhes sobre as novas hospitalizações não estavam disponíveis para todos os pacientes. Estudos prospectivos multicêntricos com coortes maiores podem ser capazes de ampliar nosso trabalho, validar nossas descobertas e fornecer informações adicionais.

## **10 CONCLUSÕES**

---

---

## 10 CONCLUSÕES

Aproximadamente metade dos receptores de transplante cardíaco foi re-hospitalizada por razões urgentes nos primeiros 90 dias após a alta hospitalar, mas a mortalidade geral foi baixa.

A proteína C-reativa elevada e o sangramento intracraniano foram preditores de readmissões. A maior duração da hospitalização inicial e as menores doses de imunossupressores foram associadas a menos re-hospitalizações.

Investigações adicionais sobre os fatores associados às novas hospitalizações nesse período vulnerável de 90 dias podem fornecer *insights* sobre estratégias para evitar a morbidade do paciente e otimizar os recursos hospitalares

## **11 REFERÊNCIAS**

---

---

## 11 REFERÊNCIAS

1. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, Almeida DR; Investigadores Estudo BREATHE. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - Aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
2. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):220-9.
3. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, Colafranceschi AS, Lavagnoli CFR, Gelape CL, Almeida DR, Gaiotto FA, Atik FA, Figueira FAMS, Souza GEC, Rodrigues H, Campos IW, Souza Neto JD, Rossi Neto JM, Gasparetto J, Goldraich LA, Benvenuti LA, Seguro LFBC, Ulhôa Júnior MB, Moreira MDCV, Ávila MS, Carneiro R, Mangini S, Ferreira SMA, Strabelli TM.. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(2):230-89.
4. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (Stage D) Heart Failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Cardiac Fail.* 2015;21(6):519-34.
5. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes RBT. Ano XXIV Nº 1. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/05/RBT-2023-Trimestre-1-Populacao.pdf>

6. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Perch M, Sadavarte A, Toll A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(10):1035-49.
7. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, Kim N, Suter LG, Lin H, Normand SL, Krumholz HM. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h411.
8. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, Colafranceschi AS, Freitas Junior AF, Ferraz AS, Biolo A, Barretto ACP, Ribeiro ALP, Polanczyk CA, Gualandro DM, Almeida DR, Silva ERR, Figueiredo EL, Mesquita ET, Marcondes-Braga FG, Cruz FD, Ramires FJA, Atik FA, Bacal F, Souza GEC, Almeida Junior GLG, Ribeiro GCA, Villacorta Junior H, Vieira JL, Souza Neto JD, Rossi Neto JM, Figueiredo Neto JA, Moura LAZ, Goldraich LA, Beck-da-Silva L, Danzmann LC, Canesin MF, Bittencourt MI, Garcia MI, Bonatto MG, Simões MV, Moreira MCV, Silva MMF, Olivera Junior MT, Silvestre OM, Schwartzmann PV, Bestetti RB, Rocha RM, Simões R, Pereira SB, Mangini S, Alves SMM, Ferreira SMA, Issa VS, Barzilai VS, Martins WA; Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.
9. Blood AJ, Fraiche AM, Eapen ZJ. Is an admission for decompensated heart failure inevitable. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(2):171-7.
10. Albert NM. A systematic review of transitional-care strategies to reduce rehospitalization in patients with heart failure. *Heart Lung.* 2016;45(2):100-13.
11. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens

P, Herrero Puente P, Bueno H, Domínguez Rodríguez A, Müller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquézar-Arbé A; ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1231-44.

12. Arrigo M, Nijst P, Rudiger A. Optimising heart failure therapies in the acute setting. *Card Fail Rev.* 2018;4(1):38-42.

13. Mukdad L, Mantha A, Aguayo E, Sanaiha Y, Juo YY, Ziaieian B, Shemin RJ, Benharash P. Readmission and resource utilization after orthotopic heart transplant versus ventricular assist device in the National Readmissions Database, 2010-2014. *Surgery.* 2018;164(2):274-81.

14. Cotter G, Davison B, Cohen-Solal A, Freund Y, Mebazaa A. Targeting the 'vulnerable' period - first 3-6 months after an acute heart failure admission - the light gets brighter. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(1):30-4.

15. U.S. Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network: adult heart allocation. Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/adult-heart-allocation/>

16. Jalowiec A, Grady KL, White-Williams C. Predictors of rehospitalization time during the first year after heart transplant. *Heart Lung.* 2008;37(5):344-55.

17. Kim MJ, Kim K. Unplanned readmission of patients with heart transplantation in 1 year: A retrospective study. *J Adv Nurs.* 2020;76(3):824-35.

18. Lambert AN, Weiner JG, Hall M, Thurm C, Dodd DA, Bearl DW, Soslow JH, Feingold B, Smith AH, Godown J. Rehospitalization following pediatric heart transplantation: incidence, indications, and risk factors. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(3):584-90.

19. Hollander SA, McElhinney DB, Almond CS, McDonald N, Chen S, Kaufman BD, Bernstein D, Rosenthal DN. Rehospitalization after pediatric heart transplantation: Incidence, indications, and outcomes. *Pediatr Transplant.* 2017;21(1).
20. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, Banner NR, Gandjbakhch I, Dorent R, Hetzer R, Hummel M. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(8):775-81.
21. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, Marquez A, Shaw J, Oeser BT, Subherwal S, Wu GW, Kawano J, Laks H. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(4):434-9.
22. 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;24(2):E29-34.
23. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 2<sup>a</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
25. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2022.
26. Wickham, H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis.* 3<sup>a</sup> ed. New York: Springer, 2009. 221p.

27. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suciu-Focia N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.
28. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, Bruneval P, Fishbein MC, Hammond E, Miller D, Neil D, Revelo MP, Rodriguez ER, Stewart S, Tan CD, Winters GL, Kobashigawa J, Mehra MR. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(6):601-11.
29. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, Goddard M, Hammond EH, Leone O, Marboe C, Miller D, Neil D, Rassl D, Revelo MP, Rice A, Rene Rodriguez E, Stewart S, Tan CD, Winters GL, West L, Mehra MR, Angelini A. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(12):1147-62.
30. International Thoracic Organ Transplant (ITOT) Registry Data Slides. Disponível em: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2018>
31. Becker C, Zumbunn S, Beck K, Vincent A, Loretz N, Müller J, Amacher SA, Schaefer R, Hunziker S. Interventions to improve communication at hospital discharge and rates of readmission: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2119346.
32. Curcio F, Testa G, Liguori I, Morte D, Gargiulo G, Cacciatore F, Bonaduce D, Landi F, Abete P. Sarcopenia and heart failure. *Nutrients.* 2020;12(1):211.

33. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2314-26.
34. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, Farrero M, García-Guereta L, Jamero G, Khush K, Lavee J, Pouch S, Patel J, Michaud CJ, Shullo MA, Schubert S, Angelini A, Carlos L, Mirabet S, Patel J, Pham M, Urschel S, Kim KH, Miyamoto S, Chih S, Daly K, Grossi P, Jennings DL, Kim IC, Lim HS, Miller T, Potena L, Velleca A, Eisen H, Bellumkonda L, Danziger-Isakov L, Dobbels F, Harkess M, Kim D, Lyster H, Peled Y, Reinhardt Z. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(5):e1-e141.
35. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN, Landi F. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(7):615-24.
36. Tsuji M, Kakuda N, Bujo C, Ishida J, Amiya E, Hatano M, Shimada A, Imai H, Shimada S, Kinoshita O, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Sarcopenia and risk of infection in adult heart transplant recipients in Japan. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):1413-23.
37. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
38. Ziv-Baran T, Wasserman A, Shteinvil R, Zeltser D, Shapira I, Shenhar-Tsarfaty S, Meilik A, Goldiner I, Rogowski O, Berliner S, Halpern P. C-reactive protein and emergency department seven days revisit. *Clin Chim Acta.* 2018;481:207-11.
39. Sakusic A, Rabinstein AA. Neurological complications in patients with heart transplantation. *Semin Neurol.* 2021;41(4):447-52.

40. Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Martini G. Ischemic stroke after heart transplantation. *J Stroke*. 2016;18(2):157-68.
41. Okamoto K, Motohashi K, Fujiwara H, Ishihara T, Ninomiya I, Onodera O, Fujii Y. [PRES: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome]. *Brain Nerve*. 2017;69(2):129-41. Japanese.
42. Sheikh-Bahaei N, Acharya J, Rajamohan A, Kim PE. Advanced imaging techniques in diagnosis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Front Neurol*. 2020;11:165.
43. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(6):597-603.
44. Kransdorf EP, Zakowski PC, Kobashigawa JA. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(5):418-24.
45. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Costanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valentine H. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation*. 1998;66(4):507-15.