

MAXIM GONCHAROV

**Estudo de coorte observacional prospectivo multicêntrico
internacional para a elaboração e validação de um modelo de
predição de risco de mortalidade em pacientes de alto risco
submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica:
Projeto HiriSCORE**

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

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene
Co-Orientador: Dr. Omar Asdrubal Vilca Mejia

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Goncharov, Maxim

Estudo de coorte observacional prospectivo multicêntrico internacional para a elaboração e validação de um modelo de predição de risco de mortalidade em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica

: projeto HiriSCORE / Maxim Goncharov. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Fabio Biscegli Jatene.

Coorientador: Omar Asdrubal Vilca Meia.

Descritores: 1.Fatores de risco 2.Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares 3.Avaliação de risco 4.Mortalidade hospitalar 5.Estudos de validação

USP / FM / DBD-171/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha mãe Dra. Svetlana, por todo seu amor, pela ajuda e presença na minha vida, mesmo estando distante. Além de ser mãe, você é a minha grande colega e melhor amiga, ou seja a melhor mãe que se possa imaginar.

Ao meu pai Professor Dr. Odilio, quem me deu o estímulo de mudar para o Brasil e fazer doutorado aqui na USP. Agradeço por que sempre me considerou como seu próprio filho e deu-me a oportunidade de tornar meus sonhos realidade.

À minha avó Dra. Lídia, por que conseguiu criar three gerações de pessoas dignas, pelo constante suporte e por seu amor sem limites.

Aos meus tios: Sergey e Elvira, quem sempre foram um exemplo de bondade e decência.

Ao meu pai Dmitriy Sergeevich, meus avôs Victor e Sergey Stepanovich e aos meus amigos Andrey, Dmitriy e Maria quem não conseguiram ver o final desse projeto e nos deixaram prematuramente. Vocês permanecerão sempre no meu coração.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Fábio Biscegli Jatene, meu grande mestre, exímio cirurgião, excelente coordenador e uma pessoa boníssima. Sou grato por você ter acreditado em mim desde de nosso primeiro encontro no Congresso em Viena. Você abriu-me a porta do mundo da grande ciência e das altas tecnologias em cirurgia cardíaca. Obrigado pela sua paciência infinita e pelo apoio.

Ao Dr. Omar Asdrúbal Vilca Mejia, amigo, chefe da equipe, sempre em luta que as vezes vence mas nunca desiste.

Aos meus amigos e colegas: Professor Dr. Artur Lourenção Jr., Dr. Roberto Rocha e Silva, que são pessoas das mais competentes, gentis e decentes que tive oportunidade de conhecer. Obrigado por me ensinar as complexidades das técnicas de cirurgia cardíaca e por me aceitar em seu grupo de profissionais.

Professor Dr. José Honório de Almeida Palma da Fonseca, um grande médico, um ótimo cientista e inovador. Sou infinitamente grato a você pelo apoio, por dar-me a oportunidade de brevemente tocar suas novas conquistas na cirurgia cardíaca e por permitir-me envolver com elas.

À Dra. Rosangela Monteiro, uma pessoa incrível que sempre consegue achar solução quando todos outras já desistirão.

Aos amigos feitos durante o tempo de estudo: Professor Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Professor Dr. José Carlos Rossini Iglézias, Professor Dr. Luís Alberto Oliveira Dallan, Dr. Luís Roberto Palma Dallan, Professor Dr. Pablo Maria Alberto Pomerantzeff. Vocês pacientemente e altruisticamente compartilharam comigo suas experiência e seus conhecimentos de valores inestimáveis. A todos vocês expresso meu total agradecimento.

Sou muito grato aos meus colegas matemáticos: Professor Dr. Jorge Passamani Zubelli, Professor Dr. Wenceslao González Manteiga, Professor Dr. Manuel Febrero Bande e Manuel Oviedo de la Fuente pela grande ajuda e esclarecimento na parte estatística e matemática. Espero que nossas equipes terão mais oportunidades de trabalhar juntos no futuro. Estarei sempre a disposição.

À minha grande amiga e colega Bianca Maria Maglia Orlandi quem teve grande impacto nesse estudo e nas vidas de quem a conhece.

Aos membros da minha equipe científica: Camila Perez de Souza Arthur, Gabriele Barbosa Borgomoni, Daniella de Lima Pes, Kenji Nakahara Rocha, Mariana Cristina Kabakura do Amaral Lima. Acredito que juntos, nós atingimos tudo o que queríamos.

Sou grato a todos os colegas do Incor e do setor de pós-graduação por me aceitar na família do instituto independente dos meus defeitos e virtudes e, também, por me apoiar durante meus estudos de pós-graduação.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

"O principal no xadrez não é quantos lances à frente você pensa, mas como você analisa a situação atual".

Garry Kasparov

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTAS	xxv
Lista de abreviaturas.....	xxvii
Lista de símbolos	xxxI
Lista de figuras.....	xxxii
Lista de tabelas.....	xxxiii
RESUMO.....	xxxv
SUMMARY	xxxix
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo primário	11
2.2 Objetivos secundários	11
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1 Origem dos escores de risco.....	15
3.2 Formulação dos escores de risco.....	18
3.3 Validação dos escores de risco.....	27
3.4 Recalibração e remodelamento dos escores de risco.....	35
4 MÉTODO	47
4.1 Centros incluídos no estudo HiriSCORE	49
4.2 População e amostra.....	50
4.2.1 Caracterização da amostra total	50
4.2.2 Critérios de inclusão.....	50
4.2.3 Critérios de exclusão.....	51
4.2.4 Caracterização da amostra HiriSCORE	51

4.3	Elaboração do banco de dados.....	51
4.3.1	Organização de coleta de dados online na plataforma REDCap	53
4.3.2	Coleta de dados pela conversão dos bancos de dados hospitalares	54
4.3.3	Cálculo do EuroSCORE II	56
4.3.4	Cálculo do STS score.....	61
4.4	Caracterização das variáveis do HiriSCORE.....	62
4.4.1	Alinhamento das variáveis	62
4.4.2	Lista das variáveis do banco HiriSCORE	63
4.5	Elaboração e validação do modelo de predição de risco HiriSCORE ..	69
4.5.1	Análise de associação.....	69
4.5.2	Elaboração do modelo de predição de risco HiriSCORE	69
4.5.3	Validação dos modelos de predição de risco	70
4.6	Análise estatística	71
5	RESULTADOS	73
5.1	Organização do banco de dados HiriSCORE.....	75
5.2	Características do grupo HiriSCORE	76
5.3	Análise de associação.....	81
5.4	Elaboração do modelo de predição de risco HiriSCORE	83
5.5	Validação.....	85
5.5.1	Análise de discriminação do HiriSCORE.....	85
5.5.2	Calibração do HiriSCORE	86
6	DISCUSSÃO	89
6.1	Características da casuística utilizada.....	98

6.2	Variáveis do HiriSCORE.....	100
6.2.1	IMC > 30 kg/m ²	100
6.2.2	Clearance de creatinina < 30 ml/min/m ²	101
6.2.3	Lesão do TCE > 50%	103
6.2.4	Doença valvar não tratada	105
6.2.5	Glicemia pré-operatória > 150 mg/dL.....	106
6.3	Discussão de validação do ES II e do STS na coorte HiriSCORE	107
6.4	Atualização do modelo de predição de risco a uma nova configuração	109
6.5	Atualização do modelo de risco baseado no método Bayesiano.....	110
6.6	Abordagens para atualização mais abrangentes.....	111
6.7	Recalibração.....	113
6.8	Revisão do modelo.....	114
6.9	Extensão do modelo.....	116
6.10	Limitações	117
7	CONCLUSÃO	119
8	ANEXOS	123
	Anexo I. Início do guia.....	125
	Anexo II. Característica da amostra total.	129
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	133

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ACEF:	<i>Akaike's Information Criterion</i>
APACHE:	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
AUC:	<i>Area under Curve</i>
AusSCORE:	<i>Australian System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
AVC:	Acidente vascular cerebral
BIA:	Balão intra-aórtico
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
CABG:	<i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>
CASS:	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CATE:	Cateterismo das artérias coronárias
CCS:	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CCV:	Cirurgia cardiovascular
CD:	Artéria coronária direita
CICSS:	<i>Continuous Improvement in Cardiac Surgery Study</i>
CL:	<i>Calibration in Large</i>
CRM:	Cirurgia de revascularização do miocárdica
CV:	Cerebrovascular
DA:	Artéria descendente anterior
DAC:	Doença arterial coronariana
Dg1:	Primeira artéria diagonal
Dg2:	Segunda artéria diagonal
Dg3:	Terceira artéria diagonal

DM:	Diabetes mellitus
DP:	Artéria descendente posterior
DPOC:	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ES II:	EuroSCORE II
EUA:	Estados Unidos da América
EuroSCORE:	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EXCEL:	<i>Evaluation of XIENCE Everolimus Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization</i>
FA:	Fibrilação atrial
FEVE:	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HCFA:	<i>Health Care Financing Administration</i>
HiriSCORE:	<i>High Risk System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
IAM:	Infarto agudo do miocárdio
IC:	Intervalo de confiança
ICP:	Intervenção coronariana percutânea
ID:	Identificação do paciente
IDEAL:	<i>Initiating Dialysis Early and Late</i>
IM:	Infarto do miocárdio
IMC:	Índice de massa corpórea
InCor-HCFMUSP:	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
KDOQI:	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LCA:	<i>Left Coronary Artery</i>

LE MANS:	<i>Study of Unprotected Left Main Stenting Versus Bypass Surgery</i>
MgE1:	Primeira artéria marginal esquerda
MgE2:	Segunda artéria marginal esquerda
MgE3:	Terceira artéria marginal esquerda
MPM:	Modelo de probabilidade de mortalidade (<i>Mortality Probability Models</i>)
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
O-P:	Observado menos predito
OR:	<i>Odds ratio</i>
PCI:	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PSAP:	Pressão sistólica da artéria pulmonar
REDCap:	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RM:	Revascularização miocárdica
RMP:	Razão de mortalidade padronizada
ROC:	Receiver operating characteristic
SAPS:	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
ScAO2:	Saturação capilar arterial de oxigênio
ScVO2:	Saturação venosa central de oxigênio
SinoSCORE:	<i>Chinese System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
STATA:	Abreviação silábica das palavras “Statistics” e “Data” (software)
STS:	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SUS:	Sistema Único da Saúde
SYNTAX:	<i>Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery</i>

TAVI:	implante percutâneo de válvula aórtica (<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>)
TCE:	Tronco da Artéria Coronária Esquerda
TVMI:	Implante percutâneo de válvula mitral (<i>Transcatheter Mitral Valve Implantation</i>)
UTI:	Unidade de terapia intensiva
VAMC:	<i>Veterans Affairs Medical Center</i>
VPD:	Artéria ventricular posterior direita
VPE:	Artéria ventricular posterior esquerda
XGBoost:	Biblioteca otimizada de aumento de gradiente distribuído (software)

LISTA DE SÍMBOLOS

dF:	degree free
dL:	decilitro
ep:	erro padrão
h:	horas
kg:	quilo
L:	litro
lp:	preditor linear
m:	metros
mg:	miligrama
min:	minutos
ml:	mililitro
mmHg:	milímetro de mercúrio
n:	número
p:	significância estatística
t:	heterogeneidade
$X_{1..n}$:	distribuição de preditores de risco
α:	interceptação atualizada
β_{geral}:	inclinação da calibração
δ:	interceptação estimada e variação na amostra de validação
γ:	desvio do coeficiente recalibrado
μ:	estimativa da média geral
μmol:	micromol

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Fluxograma da seleção de recrutamento	52
Figura 2. Plataforma online REDCap criada para a condução multicêntrica do estudo HiriSCORE.	53
Figura 3. Fluxograma da organização do banco de dados HiriSCORE, 2019.....	80
Figura 4. Análise de discriminação pela curva ROC dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS.....	85
Figura 5. Apresentação gráfica de calibração dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS, pelo método <i>Calibration plot</i>	87
Figura 6. Orientação aos participantes do estudo HiriSCORE de como utilizar a plataforma online REDCap (parte 1)	126
Figura 7. Orientação aos participantes do estudo HiriSCORE de como utilizar a plataforma online REDCap (parte 2).	127
Figura 8. Orientação aos participantes do estudo HiriSCORE de como utilizar a plataforma online REDCap (parte 3).	127

LISTA DE TABELAS

	Pag.
Tabela 1 – Característica amostral do grupo HiriSCORE (CRM com risco ES II 5-10%).....	77
Tabela 2 – Análise de associação na coorte HiriSCORE.....	81
Tabela 3 – Regressão logística multivariada com <i>Stepwise</i> no grupo do HiriSCORE.....	84
Tabela 4 – Avaliação comparativa da calibração dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS, pelo método <i>Calibration in large</i>	86
Tabela 5 – Comparação dos modelos de predição de risco na cirurgia cardiovascular com ajuste de risco para desfecho.....	93
Tabela 6 – Procedimentos de atualização de modelos de predição de risco.....	112

RESUMO

FUNDAMENTOS: Recentes evidências na área de cirurgia cardiovascular sugerem que há necessidade de novos modelos de predição de risco, além dos escores de risco tradicionais, especialmente dedicados para pacientes graves.

OBJETIVO: Elaborar e validar o modelo de predição de mortalidade intra-hospitalar após cirurgia de revascularização do miocárdica em pacientes de alto risco - HiriSCORE.

MÉTODO: Estudo observacional de coorte prospectivo multicêntrico com a participação de 8 hospitais, onde um centro se localiza na China e sete no Brasil. Para isso um banco de dados foi criado na plataforma REDCap (<https://redcap.hc.fm.usp.br>). Foram incluídas 121 variáveis, dentre elas, características pré, intra e pós-operatórias, além dos desfechos clínicos e mortalidade hospitalar. A amostragem utilizou como critério de inclusão o risco de mortalidade de 5 a 10% pelo EuroSCORE II, em pacientes submetidos a cirurgia de Revascularização Miocárdica isolada.

RESULTADOS: O total de dados coletados envolveu 19.786 pacientes cirúrgicos, dos quais 248 constituíram um grupo, submetidos à CRM, cujo escore de risco pelo EuroSCORE II de 5 a 10%. Após análise multivariada da regressão logística com *Stepwise*, pudemos distinguir 5 preditores importantes ($p < 0,05$): índice de massa corpórea $> 30 \text{ kg/m}^2$; clearance de creatinina $< 30 \text{ ml/min/m}^2$; lesão do tronco da artéria coronária esquerda $> 50\%$; lesão das válvulas

cardíacas não tratada cirurgicamente; glicemia pré-operatória > 150 mg/dL. A validação pela análise de discriminação pela curva ROC mostrou melhor desempenho para o HiriSCORE do que o EuroSCORE II e o STS (*area under curve* = 0,74, 0,50 e 0,67 respectivamente, $p < 0,05$), e pela análise de calibração também mostrou-se melhor acurácia de novo escore (observado menos predito = -0,2, + 6,7 e +11,4 respectivamente, $p < 0,05$).

CONCLUSÕES: O modelo de predição de risco de mortalidade intra-hospitalar baseada na coorte dos pacientes graves, submetidos à CRM, HiriSCORE, foi elaborado e incluiu 5 variáveis perioperatórias. A validação do modelo mostrou melhores resultados na predição de mortalidade em comparação com os modelos EuroSCORE II e STS neste grupo de pacientes.

SUMMARY

BACKGROUND: Current evidences in the field of cardiovascular surgery along with discussions on the clinical application of traditional risk assessments indicate that there is a great need for predicting mortality risk in a group of high-risk patients.

OBJECTIVE: To develop and validate an in-hospital mortality prediction model in high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting - HiriSCORE.

METHOD: Observational multicenter prospective cohort study involving 8 hospitals, one from China and seven from Brazil. The database was created on the REDCap platform (<https://redcap.hc.fm.usp.br>). A total of 121 variables studied included pre, intra and post-operative characteristics, as well as clinical outcomes and hospital mortality. The sampling consisted of patients with high mortality risk in the range of 5 to 10% according to EuroSCORE II, who underwent isolated coronary artery bypass grafting.

RESULTS: The total data obtained and analyzed were from 19 786 surgical cases. The results of analysis of the groups showed greater heterogeneity in clinical characteristics and mortality in the coronary artery bypass grafting cohort with the risk predicted by EuroSCORE II between 5 to 10%. This particular group contained 248 patients. Applying univariate Logistic Regression Analysis by Stepwise sampling allowed us to distinguish 5 important predictors (with $p < 0.05$). They were: body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$, creatinine clearance

< 30 ml/min/m², left main coronary artery stenosis > 50%, injury of the heart valves not treated surgically and preoperative serum glucose > 150 mg/dL. The analysis of discrimination by the ROC curve showed better results for HiriSCORE than EuroSCORE II or STS that is quantified by the area under the curve equal to 0.74, 0.50 and 0.67 respectively, $p < 0.05$). Additionally, calibration analysis showed better accuracy of new score (observed minus predicted equal to -0.2 , $+6.7$ and $+11.4$, respectively, $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The HiriSCORE cohort-based risk prediction model for intrahospital mortality was developed and showed better results in predicting mortality compared to the EuroSCORE II model in the high-risk group.

1 INTRODUÇÃO

Os modelos de predição são instrumentos matemáticos que tem por finalidade identificar características de risco relacionadas a complicações após procedimentos cirúrgicos.¹

A busca da melhora continua da qualidade vem sendo adquirida com a aplicação rotineira dos escores de risco cada vez mais acurados. O conhecimento obtido por meio dos modelos de risco tem sido importantes na busca por melhores condutas e para garantir a qualidade e segurança do atendimento.¹ Recentemente, com o desenvolvimento de grandes bancos de dados, o conhecimento científico na cirurgia cardiovascular (CCV) facilitou o entendimento de vários desfechos relacionados à morbimortalidade.

A partir daí, vários centros começaram a desenvolver e validar seus próprios escores, afim de predizer resultados de mortalidade após os seus procedimentos. A maioria dos modelos incorpora a mortalidade operatória como desfecho principal, pois esta é considerada uma medida da qualidade do atendimento cirúrgico cardiovascular.²⁻¹⁰ Entretanto, vários desses modelos possuem limitações devido ao tamanho amostral, ao fato de serem unicêntricos e ainda possuírem características heterogêneas, tornando praticamente inviável a sua generalização e a representatividade do escore em outras instituições e países.¹ Nos Estados Unidos, a Sociedade dos Cirurgiões Torácicos (Society of Thoracic Surgeons - STS) criou o escore de Risco STS. Na Europa houve o desenvolvimento de um sistema semelhante, o Sistema Europeu de Avaliação do Risco Operacional Cardíaco (EuroSCORE). Estes, são os dois modelos de pontuação de risco que possuem a maior generalização e que são mais

largamente utilizados para mensurar a magnitude do risco e de complicações pós operatórias que possam ocorrer após uma CCV.¹¹

O STS, que é o mais utilizado, principalmente nos Estados Unidos, foi considerado altamente eficaz para determinar o risco de mortalidade tanto a curto como a longo prazo.¹² É um sistema mais completo que oferece a predição de risco para vários desfechos clínicos relevantes na qualidade do atendimento, tais como: reoperação; infecção profunda do esterno; acidente vascular cerebral permanente; ventilação mecânica acima de 24 horas; tempo de internação prolongado; insuficiência renal e readmissão em menos de 30 dias. A pontuação de risco do STS pode ser calculada através do "site" do STS e é continuamente ajustado ao longo do tempo para intensificar a precisão do modelo.¹²

Já o EuroSCORE em sua primeira versão foi desenvolvido entre 1995 e 1999, a partir de uma base de dados europeia com mais de 19.000 pacientes de CCV, sendo na maioria revascularização miocárdica (RM) e aproximadamente um terço de cirurgia valvar. Após anos de uso notou-se que o EuroSCORE superestimava o risco de mortalidade em pacientes de baixo risco, enquanto subestimava os de alto risco. Uma nova versão aprimorada foi então lançada em 2011, o EuroSCORE II (ES II), prometendo não somente corrigir os problemas da versão antiga, mas também auxiliar e melhorar a estratificação dos pacientes. É atualmente muito aceito, utilizado e implementado em todo o mundo, tanto para avaliar o risco como para melhoria do atendimento e preparo do paciente submetido à CCV.¹³ Eventualmente, ainda há publicações, como o estudo do Kunt et al.¹⁴ da Turquia, que, na própria população, mostrou baixa acurácia de predição de risco pelo ES II comparando com modelo prévio.

Mesmo com a melhora dos sistemas de registros e um refinamento das técnicas de elaboração destes instrumentos, variáveis básicas podem influenciar na mortalidade operatória na CCV. A predição dos riscos pode ser prejudicada por diversos fatores, principalmente em estudos com pequenas séries de dados, de centros únicos e geralmente excluindo os pacientes de alto risco.¹

Outro motivo pelo qual a maioria dos modelos de predição de risco muitas vezes não é aplicável na prática clínica é a validação externa. Para que o modelo tenha validade é necessário que seja empregado em populações e áreas geográficas distintas, em diversas instituições e períodos. Especialistas que confiam na capacidade preditiva de um novo modelo, que não tenha sido validado externamente, podem ter uma impressão errônea sobre a capacidade preditiva do instrumento. Um exemplo foi o Modelo de Probabilidade de Mortalidade II (MPM II),¹⁵ que foi criado em colaboração de 11 países europeus e Estados Unidos e avaliava pacientes criticamente doentes. Inicialmente, quando foi criado o MPM II havia discriminação ótima com área sob a curva *Receiver Operating Curve* (AUC ROC) de 0,83, entretanto após 16 anos um estudo realizado por outros autores, apontou que sua performance estava comprometida e havia discriminação de AUC ROC de 0,66.¹⁶

Estudos publicados com os escores mais tradicionais, independente dos tipos de procedimentos revelam que os escores perdem acurácia conforme a gravidade dos pacientes aumenta. Um dos desafios do STS é apontar para um maior número de variáveis, partindo do pressuposto de que quanto mais variáveis incluídas no modelo, mais acurado pode ser o escore.¹⁷

Vários modelos de predição foram desenvolvidos em CCV e eles são usados para estimação de risco individual, seleção de pacientes, escolha de

intervenção e, por último, para o *benchmarking* de centros e melhoria da qualidade. Entretanto o desempenho preditivo desses modelos de predição pode se deteriorar com o tempo, um fenômeno chamado de "desvio de calibração" e já há propostas que visam a correção desses desvios, sendo que podem considerar 2 tipos de abordagens para tal: recalibração e remodelamento.^{18,19} Recalibração que é a atualização dos coeficientes das variáveis já existentes é que pode periodicamente atualizar todas as variáveis ou algumas delas. Remodelamento que é a redefinição dos próprios preditores de risco, utilizando as mesmas técnicas e variáveis que foram usadas na criação do modelo já empregado, através de regressão logística dinâmica periódica.

Além destas abordagens, uma tática para evitar o "desvio de calibração" seria utilizar técnicas estatísticas modernas como *machine learning* para ter uma melhor escala preditiva dos pacientes.¹⁷

Siontis e colegas²⁰ em 2015 realizaram uma revisão sistemática para verificar os artigos publicados no período de 1973 a 2013, referentes a modelos de predição de risco. Os autores identificaram 88 estudos com a proposta de 127 modelos de predição criados neste período. Destes 22% eram referentes a doenças cardiovasculares, 75% não tiveram validação externa, 64% não reportavam mortalidade e somente 10% apresentavam a razão de eventos preditos e observados.²⁰

Assim, mesmo com um nítido e crescente aumento na sofisticação estatística do desenho dos estudos e da análise dos dados obtidos, escores de risco ainda apresentam graus de imperfeição que despertam uma demanda de investimento no estudo dos mesmos. Isto se deve principalmente àqueles

pacientes de alta complexidade pois que a maioria desses instrumentos não foi criada especificamente para avaliar esse grupo de pacientes.

HiriSCORE (*High Risk Score*) vem ao encontro desta necessidade de reduzir os problemas relacionados ao grupo de pacientes de alto risco, avaliados pelos escores tradicionais. Assim, a participação de centros na China e no Brasil, países com alta diversidade étnica e cultural, tem por objetivo conhecer o real risco das operações em pacientes de alta complexidade, buscando não somente melhorar a estratificação da gravidade, mas também predizer com eficácia as chances da mortalidade presentes neste grupo de doentes, individualizando a necessidade e melhorando o atendimento.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:

Elaborar um modelo de predição de risco de mortalidade intra-hospitalar, denominado HiriSCORE, em pacientes de alto risco, após cirurgia de revascularização miocárdica.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Fazer validação, através de discriminação e calibração, do modelo HiriSCORE em relação aos modelos ES II e STS, no grupo de pacientes de alto risco.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ORIGEM DOS ESCORES DE RISCO

Na história da CCV, o que desencadeou a criação e propagação dos modelos de risco, foi tornar público os resultados não ajustados da CRM. Uma das primeiras publicações foi realizada em 1975 com Loop et al.²¹, que avaliou uma amostra de 1.248 pacientes submetidos a RM isolada com uma taxa de mortalidade de 4,8%. Dez pacientes (16,7%) daqueles que morreram estavam no 99th percentil de risco, no qual estes fatores ou variáveis de peso similar produziram um risco equivalente em apenas 0,34% dos pacientes sobreviventes. Nestas circunstâncias, a mortalidade operatória em RM poderia ser predita com 98% de confiança.²¹

Ainda neste estudo os autores identificaram por meio de análise discriminante (estatística multivariada) 5 fatores relevantes para a mortalidade operatória nesta época: cardiomegalia; insuficiência cardíaca congestiva descompensada; doença triarterial e/ou obstrução no tronco da coronária esquerda; disfunção ventricular esquerda e; elevada pressão diastólica do ventrículo esquerdo.²¹

Na sequência, o estudo CASS (*Collaborative Study in Coronary Artery Surgery*), realizado entre 1975 e 1979 e publicado em 1980, avaliou 780 pacientes com doença cardíaca isquêmica estável, sorteando de forma randômica metade destes para abordagem cirúrgica e a outra metade, para abordagem não cirúrgica¹⁰. A partir dos dados clínicos e angiográficos, foi realizada análise de discriminação multivariável. O estudo propôs então um

modelo de risco para predição de mortalidade cirúrgica na CRM. Nesse estudo, foram consideradas cinco variáveis: idade; estenose do tronco da coronária esquerda $\geq 90\%$; sexo feminino; escore de movimento da parede do ventrículo esquerdo e presença de estertores pulmonares. A partir da comparação entre mortalidade estimada e observada, permitiu-se a calibração da análise.

No mesmo ano, Paiement et al.²² publicaram aquele que seria o primeiro escore em CCV, em um estudo que avaliou oito fatores de risco: baixa fração de ejeção; insuficiência cardíaca congestiva; angina instável ou infarto do miocárdio recente; idade > 65 anos; obesidade severa; reoperação; cirurgia de emergência e distúrbios sistêmicos descompensados. A estes, foi adicionado o conceito de cirurgia complexa como fator de risco, em trabalho realizado por Tremblay et al.²³ em 1992.

A mortalidade bruta, sem ajuste de risco, de pacientes operados pelo Medicare foi publicada em 1986 pela HCFA – *Health Care Financing Administration*.²⁴ Segundo este, apenas 8,3% dos hospitais avaliados apresentavam uma relação entre mortalidade observada e esperada de 3:1, respectivamente, e assim, teriam condições ótimas para continuarem a realizar a CRM.

Isso se evidenciou especialmente no trabalho realizado pela STS – *Society of Thoracic Surgeons*, dos Estados Unidos, em 1988, publicando o relatório do *Ad Hoc Committee on Risk Factors for Coronary Bypass Surgery*.²⁵ Neste, foi considerado inapropriado o cálculo da mortalidade sem a correção de fatores de risco. Atualmente já sendo um consenso mais divulgado no meio científico, isso se deve ao fato de que a ausência de tal ajuste poderia levar, quer seja em pesquisas ou protocolos estabelecidos, a um viés na indicação de pacientes para

abordagem cirúrgica, especialmente no tocante aos pacientes de alto risco. Observamos então um aumento de trabalhos que buscaram desenvolver escores de risco com interesse em permitir uma orientação mais criteriosa de indicações, abordando de forma mais objetiva a gravidade tanto da enfermidade cardíaca em si, quanto de outras comorbidades.

Assim, no mesmo ano, Edwards et al.²⁶ desenvolveram, a partir de um estudo realizado com 300 pacientes, operados de CRM nos Estados Unidos, um modelo de predição de resultados pós-operatórios esperados. Esse modelo trabalhava essencialmente com análises bayesianas de diferentes variáveis, bem como na observação de resultados obtidos.

No ano seguinte, o mesmo grupo de pesquisadores²⁷ publicou, com base no registro CASS, de 1983, um modelo de predição, igualmente bayesiano. Nesse estudo, foram avaliadas sete variáveis: idade; sexo; função ventricular; infarto do miocárdio prévio; extensão da doença coronariana; angina instável e prioridade da cirurgia. O estudo, porém, seguindo a tendência do trabalho anteriormente publicado pelo grupo, não descreveu a equação utilizada para o cálculo da mortalidade peri-operatória.

3.2 FORMULAÇÃO DOS ESCORES DE RISCO

Em 1989, foi publicado um trabalho com a análise de 3.500 pacientes, realizado por Parsonnet e Bernstein.³ Nele, os pacientes foram submetidos aos procedimentos cirúrgicos consecutivos de CRM, reparo ou troca da valva mitral e/ou reparo ou troca da valva aórtica. A partir dos dados obtidos e das variáveis consideradas, os autores desenvolveram dois modelos de predição: um baseado em análises de regressão múltipla e o outro baseado em regressão logística. Ambos foram validados em registros independentes.

O primeiro modelo, baseado em regressão logística univariada, envolveu o estudo de quatorze variáveis: sexo feminino; obesidade mórbida; diabetes mellitus (DM); hipertensão; fração de ejeção; reoperação; balão intra-aórtico pré-operatório; aneurisma ventricular esquerdo; CRM de caráter urgente; após complicações da angioplastia/cateterismo; dependência de diálise; outras circunstâncias raras, como paraplegia, dependência de marcapasso, doença congênita do adulto ou asma severa; valvulopatia mitral; pressão sistólica da artéria pulmonar ≥ 60 mmHg e gradiente valvar aórtico ≥ 120 mmHg.

O segundo modelo, aditivo, baseado em análises de regressão múltipla, considerou dezessete variáveis: idade; doença valvar aórtica; cirurgia de revascularização isolada; cirurgia de revascularização e outro dos procedimentos supracitados; colesterol elevado; DM; estado gravíssimo; antecedente familiar de doença coronariana; sexo feminino; hipertensão; aneurisma de ventrículo esquerdo; fração de ejeção; valvulopatia mitral; obesidade; balão intra aórtico pré-operatório; reoperação e, por fim, tabagismo.

Este modelo foi validado em 1.332 pacientes cirúrgicos. O coeficiente de correlação da mortalidade operatória prevista e observada, utilizando o modelo aditivo, foi de 0,99. Após, o modelo foi testado em outros dois hospitais e embora o tamanho da amostra fosse menor, os resultados em cada grupo de risco foram comparáveis aos da instituição onde foi desenvolvido. Apesar de resultados satisfatórios ao estudo, autores recomendaram uma aplicação mais ampla do sistema de desenvolvimento e validação.³

No ano seguinte, em 1990, Hannan et al.⁷ realizaram um estudo com 7.596 pacientes, tendo como base uma população de pacientes operados de CCV no estado de Nova Iorque. A partir de tal levantamento, propuseram um modelo com variáveis pré-operatórias, também com intenção de explicitar a mortalidade intra-hospitalar. De forma análoga ao modelo proposto por Parsonnet em 1989, incluiu treze variáveis, sendo estas: idade; sexo feminino; reoperação; fração de ejeção; infarto do miocárdio prévio, dentro de um período menor que 7 dias; DM; dependência de diálise; estado crítico; angina instável; insuficiência cardíaca congestiva; lesão de tronco da coronária esquerda maior que 90%; cirurgia valvar e outro tipo de CCV, que não valvar ou de CRM. Este estudo apresentou um método para avaliar o atendimento cirúrgico cardíaco sendo um dos primeiros estudos em que informações clínicas detalhadas de um estado inteiro foram usadas para identificar fatores significativos de risco cardíaco e ao mesmo tempo identificar hospitais com taxas de mortalidade ajustadas ao risco para pacientes cardíacos. O estudo forneceu uma descrição mais válida dos riscos da cirurgia cardíaca aberta do que os estudos clínicos mencionados anteriormente.

Em 1992, um modelo desenvolvido a partir de 5.051 pacientes, elaborado

por Higgins et al.²⁸ foi publicado. Este viria a ser depois conhecido como o *Cleveland Clinic Score*, visando igualmente avaliar a mortalidade e a morbidade, com base em um modelo aditivo único, com treze variáveis. Os pacientes avaliados também tinham como critério comum o procedimento consecutivo de CRM. Além disso, foi também elaborado um modelo logístico para avaliar apenas a mortalidade, sendo este composto por nove variáveis: emergência; creatinina > 168 $\mu\text{mol/L}$; fração de ejeção < 30%; hematócrito pré-operatório > 34%; idade; doença pulmonar obstrutiva crônica; cirurgia vascular previa; reoperação e insuficiência mitral.

Na avaliação estatística dos modelos propostos, observaram, no seu desenvolvimento, uma área de 0,74 abaixo da curva ROC na avaliação da morbidade. Além disso, em ambos os modelos, esta área foi de 0,84 (logístico) e 0,83 (aditivo), quando na avaliação da mortalidade. Durante a etapa de validação, os testes de calibração, que foram os únicos realizados neste trabalho, apresentaram inadequação para morbidades e boa acurácia para mortalidade, com $p < 0,001$ e $p = 0,3$, respectivamente.

O'Connor et al.²⁹, em 1992, publicaram um estudo regional e prospectivo, realizado nos Estados Unidos, por meio do *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group*. A partir deste, desenvolveram e propuseram então um modelo logístico, novamente visando predizer a mortalidade intra-hospitalar, com oito variáveis: idade; sexo; área de superfície corpórea; presença de comorbidades; cirurgia de revascularização previa; pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; fração de ejeção e prioridade da cirurgia. Neste estudo, durante o desenvolvimento, foram avaliados dados de 3.055 pacientes, todos operados, neste acaso, de RM isolada. Durante a fase de validação, foram

analisados 1.516 pacientes e, durante a fase de calibração, o teste de Hosmer-Lemeshow demonstrou que o modelo era adequado, com $p = 0,689$. Quanto à discriminação, foi calculada que a área abaixo da curva ROC foi de 0,76.

No tocante a trabalhos de validação, Nashef et al.³⁰, também em 1992, publicaram um trabalho baseado em modelo do Parsonnet,³ avaliando 1.071 pacientes operados no Wythenshawe Hospital, em Manchester, na Inglaterra. Neste trabalho, na fase de calibração, a comparação entre a mortalidade observada e a esperada foi considerada adequada. Os testes de discriminação não foram realizados, o que, por sua vez, não foi impeditivo para a ampla adoção do modelo em todo o país.

No mesmo ano, Turnan et al.³¹ realizaram um levantamento, buscando identificar preditores de complicações, mortalidade pós-operatória em CCV e tempo de permanência na terapia intensiva. Para tanto, fizeram uso de uma ferramenta estatística hoje amplamente utilizada, o *odds ratio*, bem como no grau de significância no modelo logístico para complicações. O trabalho também procurou uma maior sensibilidade dos fatores de risco, que foram então, um a um, graduados em um escore de 1 a 4. Dessa forma, o escore de risco clínico final, simplificado, tinha um valor máximo de 22 pontos. Foram então categorizadas conforme o risco baixo, com escore de 0 a 5 pontos; moderada, com escore de 6 a 9 pontos e alta, com escore igual ou maior que 10 pontos.

Em 1994, Grover et al.³² avaliaram 8.552 pacientes em 43 instituições do *Veterans Affairs Hospitals*, nos Estados Unidos. A partir daí, se propuseram desenvolver modelos de estratificação de risco específicos para a cirurgia de revascularização. Além disso, também propuseram a desenvolver um modelo análogo para cirurgia valvar e outros procedimentos cirúrgicos, este com base

em 2.104 pacientes. A *Society of Thoracic Surgeons*, por sua vez, também desenvolveu um modelo de predição de risco, a partir da análise de 80.000 pacientes submetidos à CRM. Daí depreenderam treze fatores de risco identificados como preditores de mortalidade. Por fim, definiram cinco grupos, conforme a faixa de taxa de mortalidade esperada: de 0 a 5%; de 6 a 10%; de 10 a 20%; de 20 a 30% e de 30 a 50%.

No Canadá, Tu et al.⁶ publicaram, em 1995, o Ontario Province Score, trabalho que igualmente visava poder prever a mortalidade, bem como o tempo de permanência no hospital e na unidade de terapia intensiva (UTI) após a CCV. Na fase de desenvolvimento, 6.213 pacientes foram submetidos à tais procedimentos, dentre nove instituições do Ontario. A partir daí, propuseram um modelo de seis variáveis: idade; sexo; fração de ejeção; tipo de cirurgia; urgência da cirurgia e reoperação. Esse modelo foi proposto, por sua vez, tendo por base análises de regressão logística dos três desfechos anteriormente citados. A validação temporal foi realizada em 6.885 pacientes. Na avaliação do modelo, foi calculada uma área abaixo da curva ROC de 0,75 para mortalidade intra-hospitalar, de 0,69 para tempo maior ou igual a 17 dias de permanência hospitalar e de 0,66 para tempo maior ou igual a 6 dias de permanência na UTI.

Em 1995, Turner et al.³³ publicaram um estudo prospectivo com 1.008 pacientes submetidos a CCV, com apenas uma instituição analisada. Foram avaliadas combinações de variáveis pré, intra e pós-operatórias, das primeiras 24 h de tratamento intensivo pós-operatório, visando a predição das mortalidades e da permanência em UTI, para um tempo maior que 24 h. Dentre as variáveis, foram incluídas também algumas que já eram avaliadas por sistemas gerais, a exemplo dos APACHE II e III.

No ano seguinte, o modelo Parsonnet³, que já era o mais utilizado na época, sofreu sua primeira modificação, com a inclusão de novas variáveis, chegando agora a 44 destas.³⁴ Além disso, foi incorporada subjetividade ao modelo, além da recalibração das variáveis que já eram consideradas. Tais alterações, embora significativas, não implicaram o abandono de seu uso, que continuou sendo o mais empregado até então.

Concomitantemente, em 1997, com base na análise de 1.567 pacientes submetidos à CRM, Magovern et al.³⁵ conceberam um modelo capaz de prever a morbidade e mortalidade. Para tanto, foram analisadas 20 variáveis, sendo estas, em ordem decrescente de relevância: choque cardiogênico; cirurgia de emergência; cateterismo de resgate; disfunção ventricular esquerda grave; aumento da idade; cardiomegalia; doença vascular periférica; insuficiência renal crônica; DM; baixo índice de massa corporal; sexo feminino; reoperação; anemia; doença cerebrovascular; doença pulmonar obstrutiva crônica; disfunção renal; albumina baixa; ureia sérica elevada; insuficiência cardíaca congestiva e arritmias atriais. Vale ressaltar que, no momento deste feito, a CRM era a mais praticada nos Estados Unidos, em termos de cirurgia de grande porte, e a mortalidade cirúrgica era o principal critério de avaliação dos saldos cirúrgicos. Nesse modelo de Magovern et al.³⁵, com a validação adequada na calibração, a razão entre a mortalidade observada sobre a esperada foi de 0,98 para morbidade e 0,97 para mortalidade. Na área abaixo da curva ROC, entretanto, obteve-se 0,82 para morbidade e 0,86 para mortalidade. Não obstante, uma vez que um dos grandes desafios deste momento consistia na padronização das definições e das variáveis implicadas na predição da mortalidade cirúrgica na CRM, criou-se um projeto denominado *Working Group Panel on the Cooperative*

CABG Database Project, com o intuito de se uniformizarem os critérios para avaliação da mortalidade nestes procedimentos cirúrgicos em questão, além de buscar uma melhor objetividade dos mesmos.

Ainda no mesmo ano, em Barcelona, Pons et al.³⁶ publicaram um novo modelo baseado num estudo prospectivo multicêntrico, realizado em sete hospitais de maneira consecutiva. O estudo avaliou dados pré-operatórios de 1.309 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos. Por conta da randomização da amostra, 70% dos pacientes analisados também puderam compor parte do grupo formado para o desenvolvimento deste modelo, o qual era composto por 14 variáveis: idade; infarto de miocárdio recente; classe funcional; doença hepática; presença de aneurisma do ventrículo esquerdo; creatinina $\geq 1,5$ mg/dl; presença de choque cardiogênico; ventilação mecânica pré-operatória; prioridade da cirurgia; reoperação; cirurgia da valva mitral; cirurgia da valva tricúspide; cirurgia na aorta torácica e associação de revascularização com valvuloplastia. No grupo de validação, apesar de todos os subgrupos terem proporcionado resultados satisfatórios, apenas a calibração ($p = 0,034$) foi realizada.

Na França, Gabrielle et al.³⁷ foram pioneiros ao realizar um trabalho com o intuito de avaliar e validar os parâmetros do escore Parsonnet³ em 6.649 pacientes que foram analisados de maneira consecutiva, tanto pelo modelo Parsonnet inicial quanto pelo modificado. O estudo apresentou, ao final, valores de 0,64 para o Parsonnet inicial e de 0,70 para o modificado, na área abaixo da curva ROC, ambos sendo considerados inapropriados.

Vale destacar que, até este ano de 1996 a predição de mortalidade na CRM se baseava num software com modelo bayesiano, o qual era fornecido pela STS

dos Estados Unidos. A partir do STS *National Cardiac Surgery Database*, Edwards et al.⁸ foram capazes de viabilizar um modelo de regressão logística. Tal modelo se baseava em dados coletados de 332.604 pacientes sujeitos a CRM. Atualmente esse modelo se mantém em estudo e sob atualizações anuais.

Martinez-Alario et al.³⁸ em 1999 realizaram trabalho comparando o modelo de Parsonnet inicial com sistemas de avaliação de riscos em pacientes críticos, tais como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE I, II e III), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS I e II) e *Mortality Probability Models* (MPM I e II). Neste trabalho, a calibração foi adequada para todos os modelos e os resultados obtidos indicaram que, mesmo quando o modelo de Parsonnet era coletado apenas no pré-operatório, seria possível alcançar valores de 0,875 para a área abaixo da curva ROC, sendo que, a título de comparação, as referências utilizadas, apresentavam os seguintes valores: 0,783 de MPM I; 0,796 de MPM II; 0,771 de SAPS II e 0,803 do APACHE II.

No mesmo ano, Nashef et al.¹³ publicaram um dos trabalhos considerados de maior relevância na atualidade no quesito de comparação dos resultados de procedimentos cirúrgicos cardíacos. Tal trabalho consistiu em utilizar o EuroSCORE Project Database, composto por 14.781 pacientes, para criar um sistema de estratificação de risco que pudesse auxiliar e servir de parâmetro para o controle de qualidade das cirurgias cardíacas. Foi desta maneira que surgiu o que ficou amplamente conhecido como EuroSCORE, então composto por 17 variáveis, a saber: idade; sexo; doença pulmonar obstrutiva crônica; arteriopatia extracardíaca; disfunção neurológica; reoperação; creatinina sérica > 200 µmol/L; endocardite ativa; estado pré-operatório crítico; angina instável; disfunção ventricular; infarto do miocárdio recente; hipertensão pulmonar;

emergência; CRM associada; cirurgia na aorta torácica e rotura septal pós-infarto. Este novo modelo indicava um valor de 0,76 para a área abaixo da curva ROC no grupo de validação e dispunha seus resultados de maneira aditiva em três grupos, de acordo com o número de pontos: risco baixo (0-2); risco médio (3-5) e risco alto (≥ 6). Embora seus valores demonstrem que tenha sido criado com o intuito principal de atender a população europeia, dada a facilidade e agilidade de seu uso, podendo ser aplicado de maneira física ou em softwares, este novo modelo acabou sendo rapidamente difundido para outras regiões.

Em termos comparativos, em 2000, Geissler et al.³⁹ foram pioneiros na avaliação e comparação de diversos modelos, por meio de um trabalho publicado na Alemanha. Os autores analisaram 504 pacientes submetidos à CRM, colocando lado a lado seis modelos consagrados: Parsonnet, EuroSCORE, Cleveland Clinic, French, Pons e Ontario Province Score, sendo que os dois primeiros obtiveram os resultados mais satisfatórios, com valores de 0,76 e 0,79 para as áreas abaixo das curvas ROC, respectivamente.

O escore Parsonnet sofreria sua derradeira alteração, através de uma atualização, realizada por Bernstein e Parsonnet⁴, em 2000, em que foram incluídos pacientes operados de CRM, cirurgia valvar e cirurgia associada. O novo modelo, que viria a ser conhecido como 2000 Bernstein e Parsonnet, passaria então a contar com 47 variáveis decorrentes da análise de 10.703 pacientes em 10 hospitais de Nova Jersey. Todo esse processo e seus resultados revelaram que a associação entre uso da regressão logística e de procedimentos simples, empregando apenas papel e caneta, poderia viabilizar uma importante ferramenta para pautar as decisões em CCV.

3.3 VALIDAÇÃO DOS ESCORES DE RISCO

Por conta dessa simplicidade e facilidade aplicativa do modelo de Parsonnet, tal como descrito acima, este seria colocado frente à frente ao modelo EuroSCORE, a título de comparação entre suas respectivas performances. Nesse sentido, um dos primeiros a realizar tal comparação foi Kawachi et al.⁴⁰, em 2001, ao analisar 803 pacientes, de maneira sequencial, que tivessem sido submetidos à CRM, cirurgia valvar e de aorta. Como resultado, obtiveram, na validação, valores de 0,72 e de 0,82 para as áreas abaixo da curva ROC, nos modelos Parsonnet e EuroSCORE, respectivamente.

Em 2002, Nashef et al.⁴¹, realizaram um trabalho análogo e particularmente desafiador para o EuroSCORE, no banco de dados da STS nos Estados Unidos e com base em 188.913 pacientes em 1995 e 401.684 pacientes de 1998 a 1999, todos submetidos à CRM e cirurgia valvar. Na etapa de validação do modelo, os testes de calibração foram adequados e obteve-se um valor de 0,78 para a área abaixo da curva ROC. No entanto, uma vez que houve discrepância entre as prevalências dos fatores de risco utilizadas em ambas as populações, o EuroSCORE passaria por diversas revisões, de modo a compreender uma aparente tendência, no modelo aditivo, de subestimar o risco operatório em pacientes de risco muito alto.

Por fim, em 2003, Roques et al.⁴² viriam a descrever uma equação da regressão logística do EuroSCORE, propiciada através de uma calculadora que foi baseada nas mesmas variáveis do modelo aditivo, e que atualmente se encontra disponível no próprio site da EuroSCORE. Não obstante, apesar da

inicial aceitação da comunidade a respeito do uso desse novo modelo EuroSCORE logístico, certa polêmica começou a emergir como decorrência da ciência de que, apesar das mudanças entre o modelo simples e o modelo mais complexo, as mesmas variáveis continuavam a ser empregadas.

Outros trabalhos comparativos relevantes seriam publicados nos anos subsequentes, dentre eles: Nilsson et al.⁴³, em 2004, na Suécia, comparando o EuroSCORE aditivo e o STS, obtendo, respectivamente, valores de 0,84 e de 0,71 ($p < 0,001$) para a área abaixo da curva ROC, a partir da análise de 4.497 pacientes submetidos à CRM entre 1996 e 2001; Syed et al.⁴⁴, em 2004, na Arábia Saudita, comparando novamente o EuroSCORE com o modelo de Parsonnet inicial, obtendo, respectivamente, valores de 0,77 e de 0,69 para a área abaixo da curva ROC, a partir da análise de 194 pacientes submetidos à CCV. Apesar dos resultados satisfatórios e do reduzido número de óbitos, este último estudo acabou perdendo credibilidade e relevância estatística em função da amostragem pouco significativa. Ainda em 2004, Chen et al.⁴⁵ realizaram, em Taiwan, uma análise com o EuroSCORE aditivo e o logístico, com base em 801 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização e com um número de óbitos pouco superior a 80. Nesta análise, obtiveram para o EuroSCORE aditivo e o logístico, respectivamente, valores de 0,75 e de 0,74 para a área abaixo da curva ROC.

Aos poucos, e com a paulatina aceitação dos índices obtidos na CRM, passaram a surgir novos modelos específicos para pacientes submetidos a procedimentos valvares. Para tanto, em muito contribuiu o estudo de Nowicki et al.⁴⁶ o qual, por meio do registro prospectivo realizado pelo *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group*, puderam conceber dois modelos

aditivos específicos: um para a cirurgia da valva mitral e outro para a valva aórtica. No primeiro caso, a razão entre a mortalidade observada e a mortalidade esperada foi de 0,99, enquanto que, no segundo caso, esta mesma razão foi de 0,98. No que diz respeito ao teste de Hosmer-Lemeshow, obtiveram-se valores de $p = 0,704$ e de $p = 0,157$ para os pacientes operados da valva mitral e da valva aórtica, respectivamente; enquanto a área abaixo da curva ROC foi de 0,79 e 0,75, na mesma ordem.

Pouco depois, em 2005, Ambler et al.⁴⁷ criaram um modelo específico para pacientes portadores de valvopatias tanto da valva mitral quanto da aórtica, sem a necessidade de se ter um procedimento de CRM relacionado. Após uma análise, entre 1995 e 2003, na qual foram tomados como base 32.839 pacientes do banco de dados voluntário da Sociedade Britânica e Irlandesa de Cirurgia Cardiorácica, obteve-se um valor de 0,77 para a AUC ROC na validação, o que apresentou um potencial discriminativo relativamente satisfatório.

Novos estudos comparativos entre o EuroSCORE aditivo e o logístico continuaram sendo realizados. Dentre eles, vale destacar que Schanmugam et al.⁴⁸ e Jin et al.⁴⁹, ambos em 2005, advogaram para uma vantagem pouco significativa do EuroSCORE logístico, quando comparado ao EuroSCORE aditivo, a não ser quando eram tomados como base pacientes em alto risco. Neste mesmo ano, um registro nacional voluntário para estudo da CRM viabilizaria um modelo capaz de prever a mortalidade hospitalar, com o intuito de se comparar os saldos obtidos entre populações e hospitais. O trabalho foi publicado por Seccareccia et al.⁵⁰ em 2006 e se baseou em 17.231 pacientes submetidos à CRM, de maneira isolada, em 64 centros hospitalares. As variáveis utilizadas neste modelo foram as seguintes: idade; sexo feminino; choque

cardiogênico; DM; diálise; hipertensão pulmonar; arritmia ventricular maligna; doença pulmonar obstrutiva crônica; creatinina sérica > 2 mg/dL; arteriopatia extracardíaca; angina instável; cirurgia de revascularização prévia; emergência e fração de ejeção. Na validação, utilizou-se um grupo independente de 17.079 pacientes e obteve-se um valor de 0,80 para a área abaixo da curva ROC e $p = 0,354$ no teste de Hosmer-Lemeshow.

O escore anatômico SYNTAX foi projetado em 2005 para prever o risco pós-procedimento associado à intervenção coronária percutânea (ICP) ou CRM.⁵¹ É uma estimativa visual da carga e complexidade da doença das coronárias. O escore SYNTAX leva em consideração lesões complexas, incluindo bifurcações; oclusões totais crônicas; presença de trombo intracoronário; calcificação coronária e presença de lesões coronárias difusas. O escore varia de 0 a maior que 60 em lesões de anatomia coronária muito complexas. Os resultados deste estudo randomizado demonstraram que os pacientes que apresentaram escore SYNTAX > 34 apresentaram melhor evolução com a cirurgia de ponte de safena do que aqueles com escores SYNTAX mais baixos, nos quais a ICP era igualmente boa para eventos cardíacos adversos importantes, com menores taxas de acidente vascular cerebral (AVC).⁵¹

Em 2006, Hannan et al.⁵² apresentaram um estudo com 16.120 pacientes operados de CRM isolada, todos a partir do *New York State Cardiac Surgery Reporting System*. A partir desses dados, propuseram um modelo logístico, visando a predição da mortalidade intra-hospitalar, com 10 variáveis: idade; sexo feminino; estado hemodinâmico; fração de ejeção; infarto prévio; doença pulmonar obstrutiva crônica; calcificação da aorta descendente; doença arterial

periférica; falha renal e reoperação. A validação foi realizada com 14.692 pacientes, apresentando uma discriminação na área abaixo da curva ROC de 0,823. Na fase de calibração, o teste de Hosmer-Lemeshow apresentou um valor $p = 0,47$.

Nesse mesmo ano, Nilsson et al.⁵³ realizaram um estudo na Suécia, com 6.222 pacientes na Universidade de Lund, todos submetidos a cirurgia de revascularização. Foram analisados 19 diferentes escores de risco propostos até então. A partir da comparação, obtiveram resultados que o EuroSCORE logístico e o EuroSCORE aditivo tiveram comportamento semelhante com a maior área abaixo da curva ROC em 30 dias e em 1 ano, de 0,84 e 0,77, o escore *Cleveland Clinic* apresentou 0,82 e 0,76 e o escore *Magovern* apresentou 0,82 e 0,76 respectivamente. Considerando-se exclusivamente o subgrupo de CRM isolada, novamente o EuroSCORE logístico e o EuroSCORE aditivo apresentaram os maiores valores para a área abaixo da curva ROC em 30 dias e em um ano.⁵³ Para o primeiro, foram obtidos os valores de 0,86 e 0,75, ao passo que, para o segundo, foram obtidos os valores de 0,85 e 0,75, respectivamente. Na sequência, o escore *New York State* apresentou valores de 0,84 e 0,75, o escore *Cleveland Clinic* apresentou 0,84 e 0,75 e o escore Parsonnet modificado apresentou 0,84 e 0,73. A partir desse estudo, pôde-se constatar que os registros que apresentaram boa análise de todos os pacientes, com todas as variáveis, boa organização e sistematização, demonstraram um melhor desempenho. Dessa forma, destacou-se a partir de uma análise estatística a importância do adequado desenho do estudo.

Em 2006, Berman et al.⁵⁴ realizaram um dos estudos mais relevantes na comparação entre os modelos 2000 Bernstein-Parsonnet e o EuroSCORE.

Ambos os modelos foram avaliados em 1.639 pacientes, agora operados consecutivamente de CRM, correção de valvopatia e cirurgia associada, em estudo unicêntrico no Rabin Medical Center de Israel. Nesse estudo, a área abaixo da curva ROC foi de 0,83 para o primeiro modelo e de 0,73 para o segundo.

No Brasil, um dos primeiros trabalhos realizados foi em Pernambuco, por Moraes et al.⁵⁵, em 2006. Nele, os autores avaliaram retrospectivamente a aplicabilidade do EuroSCORE aditivo em 752 pacientes operados de revascularização do miocárdio. O estudo concluiu com uma área abaixo da curva ROC de 0,70.

Também em 2006, Yap et al.⁵⁶ publicaram um estudo de validação do EuroSCORE logístico e aditivo com 8.331 pacientes submetidos a CCV em um estudo multicêntrico, envolvendo 6 hospitais na Austrália. Nele, foram analisados retrospectivamente dados do banco da Sociedade Australiana de Cirurgiões Torácicos e Cardíacos. Deve-se destacar, entretanto, que seis variáveis não foram idênticas às do próprio EuroSCORE. Na fase de calibração, demonstrou-se inadequação para ambos os modelos, que superestimaram a mortalidade observada. Entretanto, a área abaixo da curva ROC foi de 0,83 para ambos e de 0,82 no subgrupo de CRM isolada, também para ambos. Concluiu que houve também uma discriminação adequada.

Outro estudo brasileiro em 2006 foi realizado por Ribeiro et al.⁵⁷, que analisou o DataSUS, um banco de dados obrigatório, porém com o destaque de ter finalidade essencialmente administrativa e não de estudos clínicos. Nesse estudo, buscou-se analisar a mortalidade global ajustada considerando 4 variáveis: idade; sexo; tipo de cirurgia e volume cirúrgico. Com um n de

115.021 cirurgias cardíacas, as quais apresentaram 9.211 óbitos, o estudo apresentou resultados similares à análise realizada pelo *Medicare*, nos EUA, em 1986, quando este avaliou dados de mortalidade não ajustada ao perfil de risco dos pacientes.²⁴

No Canadá, Ivanov et al.⁵⁸ publicaram o *Toronto Risk Score*, modelo para predição de eventos adversos após CCV, tais como: óbito; infarto do miocárdio; síndrome de baixo débito; falha renal pós-operatória; acidente cerebrovascular e infecção profunda da ferida operatória. Avaliando-se 12.683 pacientes, com uma análise de regressão logística, foi elaborado e proposto um modelo aditivo. A fase de validação, com 4.378 pacientes operados em 2001, demonstrou uma área abaixo da curva ROC de 0,734 e um $p = 0,90$ no teste de Hosmer-Lemeshow.

Por fim, ainda em 2006, na China, Zheng et al.⁵⁹ apresentaram um estudo com 2.251 pacientes operados de CRM, analisados retrospectivamente a partir dos modelos EuroSCORE, Parsonnet modificado, *Cleveland Clinic* e o *Ontario Providence Registry*. Foram registradas áreas abaixo da curva ROC de 0,81, 0,71, 0,75 e 0,76 para esses modelos, nessa sequência.

No ano seguinte, em Quebec, no Canadá, De Varennes et al.⁶⁰ realizaram um estudo com 4.883 pacientes eletivos ou de emergência, aplicando o modelo 2000 Bernstein Parsonnet, submetidos à CCV no intervalo entre os anos de 2000 e 2005. A técnica de razão de mortalidade padronizada (RMP) foi utilizada para a calibração do estudo. Essa razão, dada pela mortalidade observada sobre a esperada, ilustra, portanto, que para um $RMP = 1$, não há diferenças entre estas. Assim, uma $RMP < 1$ indica uma qualidade de atendimento superior a esperada, ao passo que uma $RMP > 1$ indica uma interpretação diametralmente oposta a esta. Dito isso, no estudo em questão, obteve-se uma RMP geral = 0,52

($p = 0,01$) e, assim, condizente com a constatação de uma mortalidade observada significativamente menor de que a esperada em todas as categorias. Entretanto, não foram realizados testes de discriminação. Nessa linha, compreende-se que, apesar de não ser a finalidade da origem e popularização dos modelos de escores de risco, há uma discussão vigente por especialistas nessa área que defendem modelos mais específicos, considerando-se doenças e tipos de procedimento.

Em 2007, Hannan et al.⁶¹ publicaram um índice preditor de mortalidade intra-hospitalar orientado para pacientes submetidos a cirurgia valvar. A partir do estudo com 10.702 pacientes submetidos a esse procedimento isoladamente, foi elaborado um modelo incluindo 11 variáveis: tipo de cirurgia valvar; idade; sexo feminino; estado hemodinâmico; infarto do miocárdio em um período < 14 dias; doença pulmonar obstrutiva crônica; endocardite; falha hepática; doença arterial periférica; falha renal e reoperação. Também elaboraram outro modelo, a partir da análise de 8.823 pacientes submetidos a cirurgia valvar e de revascularização, tendo sido este composto por 12 variáveis: tipo de cirurgia valvar ou de revascularização; idade; sexo feminino; fração de ejeção; infarto do miocárdio em um intervalo < 7 dias; estado hemodinâmico; doença cerebrovascular; DM; endocardite; calcificação da aorta ascendente; falha renal e reoperação. A fase de validação utilizou o banco de dados de Nova Iorque, apresentando uma área abaixo da curva ROC de 0,794 no modelo valvar e de 0,750 no modelo de cirurgia valvar com CRM. Na fase de calibração, por sua vez, o teste de Hosmer-Lemeshow apresentou resultado adequado para o primeiro modelo, porém inadequado para o segundo, com $p = 0,52$ e $p = 0,04$, respectivamente.

3.4 RECALIBRAÇÃO E REMODELAMENTO DOS ESCORES DE RISCO

Em 2007, Antunes et al.⁶² compararam três modelos de escore de risco com o *Coimbra Score local*: o EuroSCORE logístico, o Parsonnet original e o *Ontario Province*. Esse estudo foi realizado retrospectivamente com 4.567 pacientes de cirurgia coronária isolada, todos de um único centro, o Hospital Universitário de Coimbra, em Portugal. Foram encontradas áreas abaixo da curva ROC de 0,754 para o EuroSCORE logístico, de 0,664 para o escore Parsonnet original, de 0,683 para o escore Ontário e de 0,752 para o escore Coimbra. Este último, por sua vez, considerava apenas 5 variáveis: idade; doença vascular periférica; fração de ejeção > 40%; cirurgia não eletiva e reoperação. O estudo concluiu que os escores tradicionais podem ser inacuradas quando aplicadas às hospitais diferentes. Assim, novos escores de risco com poder preditivo mais forte podem ser desenvolvidos usando variáveis clínicas locais.

No mesmo ano, Au et al.⁶³, em Hong Kong, publicaram estudo comparativo entre o EuroSCORE e o modelo original de Parsonnet, com um total de 1.247 pacientes operados de revascularização e 1.406 pacientes operados de cirurgia valvar. No primeiro grupo, foi calculada uma área abaixo da curva ROC de 0,76 para o EuroSCORE e de 0,74 para o Parsonnet original. No segundo, por sua vez, foram encontrados valores de 0,77 e 0,79, respectivamente para esses modelos, nessa mesma ordem.

No cenário nacional, Gomes et al.⁶⁴ publicaram um estudo com 46 variáveis, compreendendo amplo espectro de acompanhamento, lidando com

o pré-operatório, intra-operatório a até o 1º dia de pós-operatório. Foram analisados 1.458 pacientes operados consecutivamente dentro do período de 2000 a 2003. Na validação interna desse estudo foi estimada uma área abaixo da curva ROC de 0,84, considerando que o modelo mostrou o desempenho bom. Ainda contemplando as publicações brasileiras, no ano seguinte, em 2008, Campagnucci et al.⁶⁵ realizaram uma análise retrospectiva com 100 pacientes operados de revascularização, utilizando-se para isso do modelo EuroSCORE aditivo. O tamanho da amostra, entretanto, bastante conservador, acabou por limitar a análise estatística, o que não permitiu uma adequada e crítica conclusão do estudo.

Nesse mesmo ano, D'Errigo et al.⁶⁶ compararam o EuroSCORE, tanto aditivo quanto logístico, com um modelo italiano derivado do *Italian Coronary Artery Bypass Graft Outcome Project*, com vistas a permitir a elaboração de um ranking dos hospitais avaliados, por meio da predição da mortalidade hospitalar. Na fase de calibração, contudo, o EuroSCORE logístico se demonstrou insatisfatório, superestimando a mortalidade em todos os grupos de risco avaliados ($p < 0,001$), o que foi contornado após a recalibração das variáveis. Comparativamente, o EuroSCORE aditivo e o modelo italiano apresentaram calibração adequada, atingindo valores de $p = 0,228$ e $p = 0,170$, respectivamente.

Na Espanha, Lafuente et al.⁶⁷ realizam um estudo retrospectivo para validação do EuroSCORE, também tanto aditivo quanto logístico, a partir de 498 pacientes, em análise unicêntrica do Hospital Clínico de Barcelona, todos submetidos a CRM dentro do período de 2004 a 2006, avaliando como a mortalidade intra-hospitalar. A área abaixo da curva ROC calculada foi de 0,830

para o EuroSCORE logístico e de 0,839 para o aditivo. O teste de Hosmer-Lemeshow, por sua vez, apresentou valor de $p = 0,32$ para o primeiro modelo, demonstrando assim uma boa calibração deste.

Em 2009, por sua vez, um estudo chinês, publicado por Zheng et al.⁶⁸ analisaram o EuroSCORE logístico a luz de dados obtidos do Registro Chinês de CRM. Avaliaram também 9.248 pacientes, em um estudo robusto e multicêntrico, envolvendo 35 centros na China. Novamente avaliando-se a mortalidade intra-hospitalar, comparando-se a observada com a esperada, notou-se que o modelo europeu superestimou a mortalidade observada. A área abaixo da curva ROC foi de 0,72, com uma conclusão clara de que o estudo revelava diferenças significativas na prevalência dos fatores de risco entre as populações. Além disso, destacou-se a observação da dificuldade na definição das variáveis e no registro obrigatório dos pacientes.

Na Itália, Ranucci et al.⁶⁹ publicaram uma análise com 11.150 pacientes submetidos à CCV, que a demonstrou que a limitação no número de variáveis utilizada pelo EuroSCORE diminuiria o risco de sobreajuste, multicolinearidade e o erro humano, considerando-se que o modelo fosse aplicado a um número restrito de pacientes. As 5 variáveis que apresentaram a melhor acurácia foram: idade; fração de ejeção; creatinina; cirurgia de emergência e CRM associada, as quais apresentaram uma área abaixo da curva ROC de 0,76, com comparação com os 0,75 calculados para o EuroSCORE logístico. Não apresentaram, doravante, uma diferença significativa, apesar de ter-se obtido um modelo com uma melhor calibração, em comparação com o EuroSCORE logístico, com $p = 0,678$, em comparação a um $p = 0,185$.

Na Austrália, Reid et al.⁷⁰ publicaram um modelo pré-operatório de predição de mortalidade em 30 dias, o AusSCORE, tendo em vista que o EuroSCORE não havia sido validado para a população nesse país. O estudo foi elaborado com 7.709 pacientes, todos submetidos a revascularização isolada. O modelo abrangeu 8 variáveis: idade; classe da *New York Heart Association* (NYHA); fração de ejeção; urgência da cirurgia; reoperação; hipercolesterolemia; doença vascular periférica e choque cardiogênico. Na fase de calibração, o modelo apresentou um valor de 0,242 e uma área abaixo da curva ROC de 0,834. Esses valores foram de $p = 0,591$ e $0,818$, respectivamente, quando a análise foi aplicada aos pacientes operados de CCV. Observou-se nesse estudo que a excelente aplicação das técnicas de validação só foi possível graças à igualmente excelente e adequada sistematização no registro, bem como na análise dos dados.

O grupo coordenador do EuroSCORE, por sua vez, viu mais recentemente melhorar sua capacidade de discriminação e precisão, por dois motivos centrais: na maioria dos centros, os procedimentos valvares (quer sejam isolados ou combinados) representam atualmente mais de 50% de todas as cirurgias cardíacas realizadas, o que vem, por sua vez, conferindo igualmente crescente importância na estimativa de risco desses pacientes. Além disto, a recente evolução nas opções de tratamento valvares aórticos, que tem influenciado diretamente na também crescente adoção de procedimentos e técnicas transcater nos pacientes de altíssimo risco ou nos muito idosos. Dessa forma, aumenta também a demanda por escores de risco de boa qualidade, com vistas a selecionar também de forma igualmente criteriosa os pacientes que poderiam

se beneficiar do aumento de leque de opções nas abordagens terapêuticas, quer sejam farmacológicas, cirúrgicas, ou combinadas.⁷¹

Assim, em concordância com os critérios de crítica científica, temos, claro, que as meta análises são, sem dúvida, aquelas que apresentam a maior força estatística para comparar e caracterizar melhor os diferentes modelos de risco. Além disso, ao avaliar os modelos de risco, deve-se sempre levar em consideração a luz do contexto histórico em que foram elaborados. O EuroSCORE, por exemplo, enfrentava uma resistência quanto a validade de sua aplicação para pacientes valvares, tendo em vista que menos de 30% da população original utilizada na elaboração do mesmo foi submetida a esse tipo de procedimento.

Nisso, em 2010, Parolari et al.⁷² publicaram, na Itália uma meta análise visando validar esse modelo, tanto o aditivo quanto o logístico, nesse tipo de abordagem. A partir de 12 estudos, totalizando 26.621 pacientes e 1.250 óbitos, obtiveram nos seus resultados uma área abaixo da curva ROC de 0,730 (IC 95%, 0,717-0,743). Documentou-se, assim, uma constante tendência de ambos os modelos do EuroSCORE, a destacar ainda mais no logístico, superestimarem a mortalidade. Conclui-se, portanto, de forma inusitada, que o modelo historicamente mais antigo (aditivo) acabou por desempenhar melhor na predição para casos mais complexos, em comparação ao modelo mais recente (logístico).

Em 2010, Carvalho et al.⁷³ publicaram estudo a partir do EuroSCORE logístico, aplicado retrospectivamente em 546 pacientes operados de CRM em quatro centros do Rio de Janeiro. Os autores encontraram, na análise estatística, uma área abaixo da curva ROC de 0,62 (IC 95%, 0,56-0,65), dessa vez com o

modelo subestimando a mortalidade observada. Na Colômbia, por sua vez, no mesmo ano, Contreras et al.⁷⁴ publicaram estudo com ambos os modelos do EuroSCORE, com um número consideravelmente reduzido, de apenas 153 pacientes. Foi calculada então uma área abaixo da curva ROC de 0,87 para o logístico e de 0,86 para o aditivo. Na calibração, por sua vez, o teste de Hosmer-Lemeshow apresentou valores de 0,84 e 0,89 para estes mesmos modelos, respectivamente.

Voltando à Oceania, também em 2010, Billah et al.⁷⁵ publicaram um estudo australiano, apresentando um modelo pré-operatório preditor de mortalidade em 30 dias para pacientes operados de CCV. Este foi elaborado a partir de uma amostragem robusta, com 13.810 pacientes, compreendendo 60% de todos os registrados no banco de dados da Sociedade Australiana de Cirurgões Torácicos e Cardíacos. A fase de validação foi realizada de forma randômica, utilizando 9.206 pacientes. Para a seleção de variáveis, foi utilizado o método *bootstrap*, o que ressaltou ainda mais a força do modelo em comparação com outros até então apresentados. Foram escolhidas 12 variáveis: idade; sexo; estado de urgência; tipo de procedimento; cirurgia cardíaca prévia; classe funcional NYHA; uso de medicação inotrópica; fração de ejeção; diálise pré-operatória; hipercolesterolemia; doença vascular previa e índice de massa corpórea (IMC) > 25 kg/m². Foi obtida uma área abaixo da curva ROC de 0,813 e, na calibração, um valor de $p = 0,81$ no teste de Hosmer-Lemeshow. Esse estudo lançou então a tendência no uso do método *bootstrap* para escolha das variáveis preditoras, com vistas a se obter maior estabilidade nessa seleção e, portanto, maior robustez nos dados avaliados.

Nesse mesmo ano, Malik et al.⁷⁶ publicaram, na Índia, a validação do EuroSCORE aditivo, utilizando 1.000 pacientes operados de CRM e/ou valvuloplastia. Foi calculada uma área abaixo da curva ROC de 0,827 m ao passo que, na calibração, foi encontrado um $p = 0,730$ com o teste de Hosmer-Lemeshow. As populações apresentaram diferenças no perfil clínico, essencialmente centradas na apresentação tardia da doença na Índia e às variáveis relacionadas a esse perfil epidemiológico. Além disso, houve um maior número de procedimentos valvares na população indiana em relação a população em estudo na elaboração do EuroSCORE. Enquanto que nesse estudo de validação, a população local teve 60% de procedimentos dessa natureza, estes se apresentaram, como já mencionado anteriormente, em apenas 30% dos pacientes operados no modelo europeu. Isso foi avaliado como uma possível explicação pra a subestimação da mortalidade nos pacientes de alto risco nesse estudo.

Em 2011, Shih et al.⁷⁷ publicaram trabalho realizado em Taiwan, analisando o EuroSCORE, tanto aditivo quanto logístico, em estudo com 1.240 pacientes. Assim como no trabalho indiano acima mencionado e em tantos outros aqui já discutidos, a análise acabou por revelar os impactos da diferença entre as populações (nesse caso, europeia e taiwanesa), que refletiram em diferença estatística na prevalência dos fatores de risco entre estes grupos. Para o EuroSCORE aditivo e logístico, foram encontradas áreas abaixo da curva ROC de 0,839 e 0,845, respectivamente. No tocante ao grupo de revascularização isolada, a área encontrada foi de 0,873. Na calibração, todos os subgrupos demonstraram boa aplicação, com exceção do grupo de revascularização. A análise multivariável chegou a 7 fatores de risco preditores da mortalidade intra-

hospitalar: idade; estado pré-operatório crítico; cirurgia de emergência; cirurgia na aorta torácica; cirurgia de revascularização isolada; fração de ejeção < 30% e creatinina sérica > 2,26 mg/dL.

Nesse mesmo ano, o grupo de pesquisa do INCOR⁷⁸ publicou uma análise prospectiva comparando os modelos 2000 Bernstein Parsonnet e o EuroSCORE aditivo. Com uma amostragem de 774 pacientes, submetidos a diferentes operações cardíacas (CRM e procedimentos valvares), bem como se considerando diferentes modalidades (eletiva ou urgência/emergência). Foi calculada uma área abaixo da curva ROC de 0,835 para o primeiro modelo, ao passo que para o segundo, uma área de 0,807 ($p < 0,001$). Na fase de calibração, foram calculados $p = 0,70$ e $p = 0,39$ para esses modelos, respectivamente, portanto, valores adequados. Apesar de uma correta definição das variáveis, o número limitado da amostragem acabou por se apresentar como o maior empecilho e limitação desse estudo.

Na Noruega, Berg et al.⁷⁹ apresentaram uma análise utilizando os dois modelos do EuroSCORE, com 5.029 pacientes. Por meio de análise estatística de regressão logística com o método *bootstrap*, foi proposto um modelo pré-operatório predito de mortalidade intra-hospitalar, o qual contava com 8 variáveis: idade; sexo; grau de urgência; tipo de cirurgia; CCV previa; disfunção renal; disfunção cardíaca e disfunção pulmonar. Foi obtida uma área abaixo da curva ROC de 0,857 (0,823-0,891) para esse modelo, diante de um valor de 0,821 (0,785-0,857) obtido pelo EuroSCORE ($p = 0,02$). Na calibração, porém, observou-se que o modelo elaborado superestimava a mortalidade nos pacientes de altíssimo risco.

No Oriente Médio, nesse mesmo ano, foi publicado um trabalho paquistanês, por Qadir et al.⁸⁰, analisando retrospectivamente os dois modelos do EuroSCORE em 2.004 pacientes, agora todos operados de revascularização isolada. No grupo de baixo risco, ambos os modelos superestimaram a mortalidade, com o EuroSCORE logístico sendo mais preciso. No grupo de alto risco, o EuroSCORE aditivo subestimou e o EuroSCORE logístico superestimou a mortalidade predita. Ambos os modelos discriminaram satisfatoriamente os resultados (áreas de características operacionais do receptor de 0,866 e 0,859 para o modelo aditivo e logístico, respectivamente). O teste de Hosmer-Lemeshow mostrou que a calibração foi m para o modelo aditivo ($p = 0,424$), mas acabou sendo inadequada para o modelo logístico ($p < 0,001$). Além disso, foram selecionadas 5 variáveis para predição da mortalidade na coorte do estudo, por meio da análise multivariável: idade; sexo; falha renal; angina instável e infarto do miocárdio. Assim, na população paquistanesa o EuroSCORE aditivo se mostrou como o modelo mais preciso para avaliação de riscos de mortalidade em comparação com o modelo logístico.

Diante dessa leitura do cenário e de sua progressão, podemos notar a grande necessidade de um instrumento simples e abrangente, destacando-se, claro, que se mantenha igualmente eficiente, para auxílio na tomada de decisões. Ao longo de todo período descrito, em diferentes países e continentes, foram abordadas diversas tentativas de desenvolvimento de modelos, validação de modelos propostos e de comparação destes. Considerando-se ainda a aplicação de novas tecnologias e as variantes populacionais, essa necessidade se torna ainda mais evidente.

Em trabalho amplamente conhecido na área da CCV, em 2011, foi publicado o remodelamento do EuroSCORE, denominado EuroSCORE II,⁸¹ que analisou 23.000 pacientes no período de maio a junho de 2010. Embora fosse um sistema registro somente logístico e voluntário, destacou-se também por utilizar uma rede neural para a escolha das variáveis durante o seu desenvolvimento. Nisso, apresentaram-se novas variáveis, tais como: clearance de creatinina; DM insulino dependente; classe NYHA e classe 4 da CCS. Além disso, variáveis já consideradas foram reclassificadas, tais como: fração de ejeção; hipertensão pulmonar; estado do procedimento e tipo de procedimento. Durante a fase de calibração, a mortalidade observada foi de 3,9%, ao passo que a esperada foi de 3,77% para o EuroSCORE II, versus uma mortalidade de 4,1% encontrada no EuroSCORE original. Apesar de não terem esclarecido a modelagem do modelo em si, os autores destacaram que a discriminação do modelo atualizado era muito boa.

O escore SYNTAX II foi desenvolvido em 2013, que além do de o SYNTAX original continha mais sete preditores clínicos.⁸² No total foram definidos oito preditores: escore anatômico SYNTAX; idade; clearance da creatinina; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); presença de doença do tronco da artéria coronária esquerda; doença vascular periférica; sexo feminino e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O escore SYNTAX II previu significativamente uma diferença na mortalidade em quatro anos entre pacientes submetidos à CRM e pacientes submetidos à ICP ($p = 0,0037$).

No mesmo ano na China foi desenvolvido o SinoSCORE, que retrospectivamente foi criado na base de 9.839 casos de 43 hospitais da China de 2007 a 2008.⁸³ O escore chinês incluiu 11 variáveis: idade; NYHA pré-

operatório III ou IV; insuficiência renal crônica; arteriopatia extracardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; fibrilação ou flutter atrial pré-operatório (dentro de 2 semanas); fração de ejeção do ventrículo esquerdo; outra cirurgia eletiva; procedimentos valvares combinados; estado crítico pré-operatório e IMC. O SinoSCORE foi avaliado internamente. No conjunto de dados de desenvolvimento do SinoSCORE, a calibração usando um teste de Hosmer-Lemeshow (HL) foi de $p = 0,44$ e a discriminação com base na área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,80. No conjunto de dados de validação, o teste HL foi de $p = 0,34$ e a AUC foi de 0,78. Um modelo aditivo derivado logisticamente para prever a mortalidade hospitalar entre pacientes chineses submetidos à CRM foi desenvolvido com base nos dados mais modernos e multicêntricos da China. Mas na avaliação do desempenho do ES II junto com SinoSCORE, o ES II poderia prever a mortalidade em todo o grupo e no grupo de baixo risco médio, mas não no grupo de alto risco, no qual subestimou a mortalidade. O SinoSCORE superestimou as taxas de mortalidade em todo o grupo e em todos os subgrupos.⁸⁴ No grupo da CRM isolada a AUC do ES II foi 0,694 e do SinoSCORE a AUC foi igual a 0,687.

Os estudos recentes falam sobre os algoritmos de aprendizado de máquina (machine learning) como uma forma de elaboração de escore de risco. Os algoritmos computarizados prometem análises preditivas em CCV nos grandes bancos de dados. Kilic et al.⁸⁵ publicaram um estudo, onde foram analisados 11.190 pacientes submetidos a procedimentos cardíacos em 2011-2017 em um único hospital da Universidade de Pittsburg. Este estudo utilizou o algoritmo *XGBoost* para identificar os preditores de risco de mortalidade operatória, que demonstrou melhorias em todas as medidas de desempenho do modelo quando

comparado ao STS nas coortes de validação interna. Em um desafio para pesquisadores e profissionais da área médica, as técnicas de aprendizado de máquina são tipicamente opacas para o pesquisador. Elas fornecem algoritmos de caixa preta para previsão ou recomendação, mas não explicam ou justificam esses resultados.⁸⁶

Assim, por tudo até aqui apresentado e desenvolvido, podemos notar e destacar que, a despeito de sua nítida valorização, pesquisa e investimento acadêmico na área, os escores de risco ainda apresentam um extenso potencial de desenvolvimento.

4 MÉTODO

Estudo observacional multicêntrico internacional de coorte prospectivo conduzido pela Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), com objetivo de elaborar um modelo de predição de risco de mortalidade intra-hospitalar de pacientes de alto risco submetidos a procedimentos de CRM, no período de janeiro de 2016 a julho de 2019.

O projeto de Estudo HiriSCORE foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o número USaoPauloGH1001, 1.289.986.

4.1 CENTROS INCLUÍDOS NO ESTUDO HIRISCORE

No nosso estudo foram envolvidos 8 hospitais de 2 diferentes países: Brasil (7) e China (1).

1. Instituto do Coração da FMUSP, SP, Brasil
2. Hospital de Base de São José de Rio Preto, SP, Brasil
3. Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro, RJ, Brasil
4. Fuwai Hospital, Beijin, China
5. Hospital da Beneficência Portuguesa, SP, Brasil
7. Hospital Santa Casa de Marília, SP, Brasil
8. Hospital Samaritano Paulista, SP, Brasil
9. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasil

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

4.2.1 Caracterização da amostra total

Para o estudo foram coletados os dados de 19.786 pacientes de 8 hospitais, que entraram no grupo inicial. Esse grupo incluía os pacientes de vários tipos de procedimentos cardíacos realizados e diferentes grupos de risco. A seguir os critérios de inclusão e exclusão que foram utilizados para a caracterização da amostra do grupo HiriSCORE.

4.2.2 Critérios de inclusão

No estudo foram incluídos os pacientes com idade acima de 18 anos, com risco de mortalidade avaliada pelo ES II 5-10%, submetidos a CRM.

O escore de risco STS não foi considerado como critério de inclusão por que o desempenho do STS escore foi feito utilizando somente o grupo de pacientes de baixo risco.⁸⁷ Portanto o STS entrou só na parte de validação do modelo HiriSCORE.⁸⁸

O desempenho do modelo HiriSCORE foi comparado com EuroSCORE II e STS na validação interna.

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os casos de pacientes submetidos à cirurgia associada com CRM. Reoperação na mesma internação foi considerada como complicação da cirurgia primária.

4.2.4 Caracterização da amostra HiriSCORE

O grupo focal do estudo HiriSCORE foi formado pelos critérios de risco e tipo de procedimento realizado. As características dos pacientes de alto risco que entraram no grupo de elaboração do modelo HiriSCORE estão divididas por países. O motivo para tal divisão foi de avaliar se a homogeneidade do grupo final não sofreu impactos devido à localização geográfica do paciente.

4.3 ELABORAÇÃO DO BANCO DE DADOS

O banco de dados HiriSCORE foi elaborado seguindo os modelos dos estudos já previamente elaborados na literatura. Os dados foram encaminhados pelos centros participantes, de maneiras diversas. Assim, as informações foram obtidas de 3 maneiras:

- Dados de 748 pacientes com risco de mortalidade avaliado acima de 5% pelo ES II e que foram inseridos pela plataforma REDCap;

- Dados de 254 pacientes com risco mortalidade avaliado acima de 5% pelo ES II e que foram encaminhados na forma de um banco de dados e que foi posteriormente convertido ao banco HiriSCORE;
- Dados de 18.784 (14.295 + 4.489) pacientes com risco mortalidade não avaliado e que foram encaminhados na forma de um banco de dados e que foi posteriormente convertido ao banco HiriSCORE.

Fluxograma da seleção de recrutamento é apresentada na Figura 1.

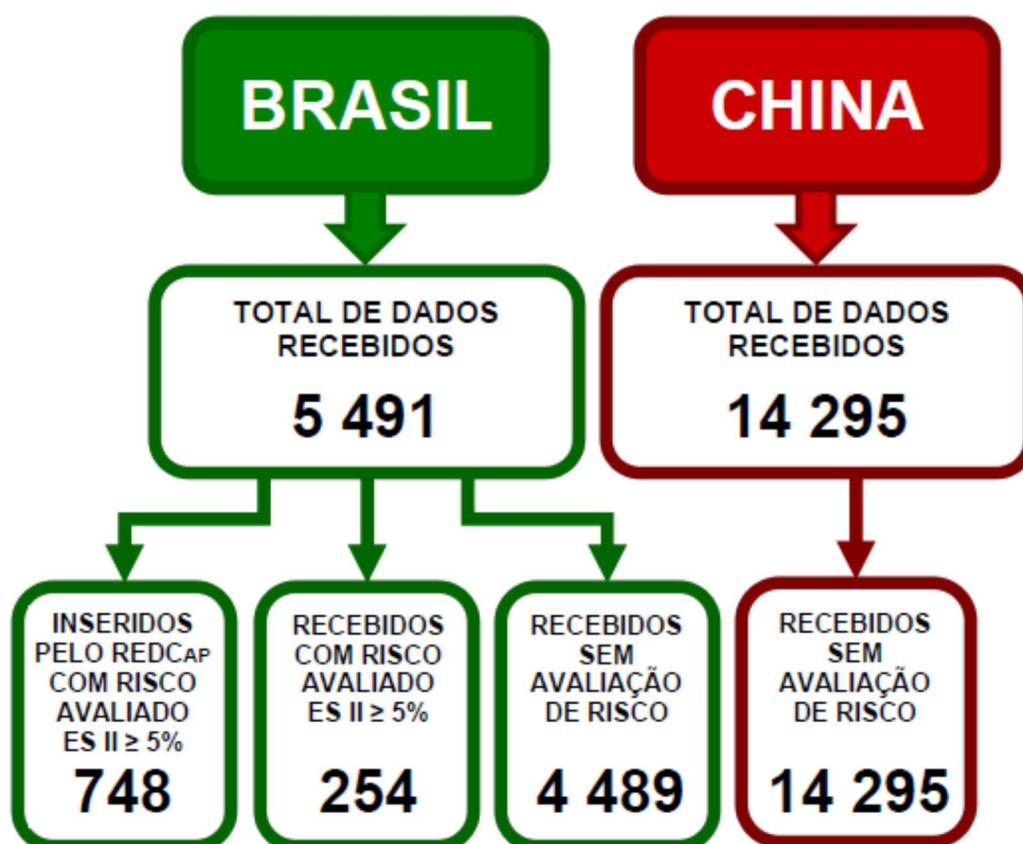


Figura 1. Fluxograma da seleção de recrutamento

Na sequência será detalhada a forma como o banco de dados HiriSCORE foi constituído em relação à organização e coleta de dados, bem como ao cálculo de ES II e STS scores.

4.3.1 Organização de coleta de dados online na plataforma REDCap

Os dados foram coletados e inseridos na plataforma REDCap seguindo as normas éticas e da segurança. O banco de dados foi criado em inglês, de acordo com a nomenclatura médica; portanto, em caso de dúvida, os pesquisadores poderiam encontrar respostas na literatura médica.

Para avaliação, um total de 121 variáveis foram incluídas no questionário online do REDCap, incluindo dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Foram avaliadas as características pré-operatórias, intra-operatórias, pós-operatórias até alta hospitalar.

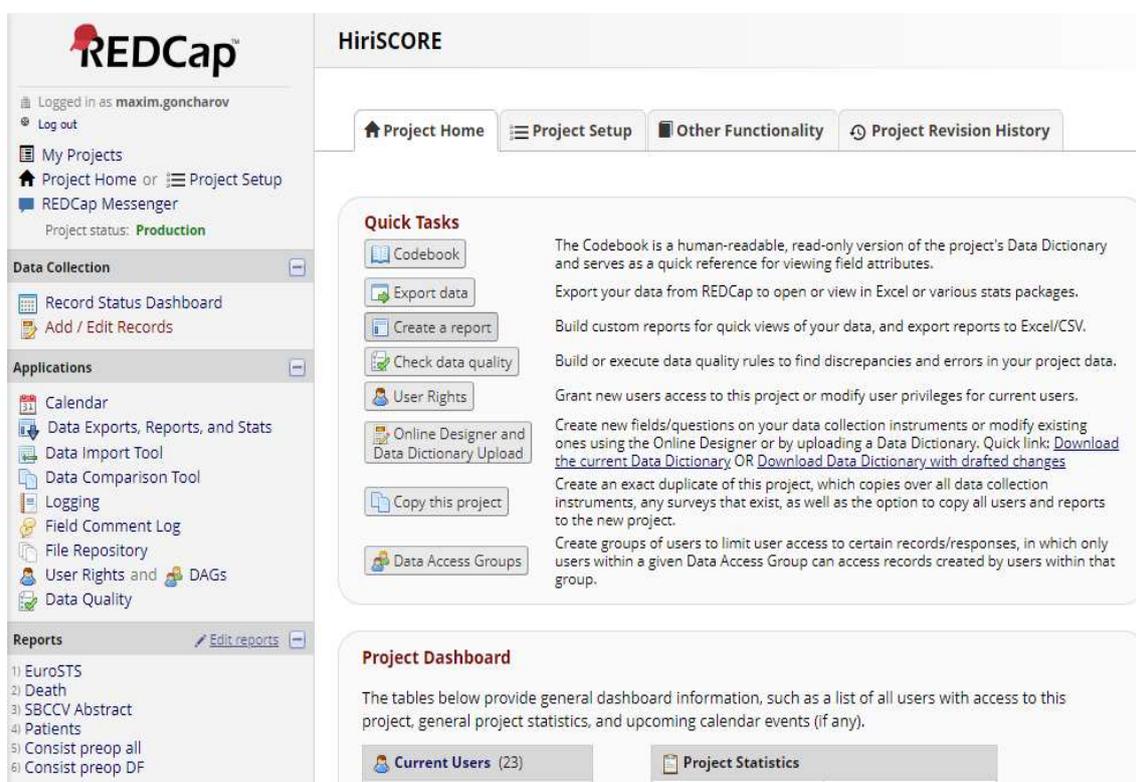


Figura 2. Plataforma online REDCap criada para a condução multicêntrica do estudo HiriSCORE

As equipes participantes do estudo inseriram os dados independentemente no banco de dados de forma padronizada. Para esse fim, foi organizado o programa de treinamento que incluiu 3 itens: um guia de orientação que foi montado e traduzido para 2 idiomas diferentes, inglês e português e que continha informações sobre como registrar e trabalhar com nosso banco de dados na plataforma REDCap; um grupo no *WhatsApp* para facilitar o contato na equipe do projeto; instruções e treinamento via *Skype* para cada instituição participante sobre o preenchimento correto de banco de dados, além de um login e senha para inserir as informações (Figura 2).

O guia de orientação era um dos 3 itens para a padronização na coleta de dados, e foi enviado aos todos serviços (em Anexo I).

4.3.2 Coleta de dados pela conversão dos bancos de dados hospitalares

Trabalhar com bancos de dados prontos pode acarretar em problemas e perda de informação, sendo assim devemos tratar com cuidado a codificação para seguir o sistema de forma adequada na área médica. Eventualmente, devemos procurar a variável necessária estudando o *codebook* do banco recebido e tratando a variável que corresponde a sua, com muita cautela para não modificar nenhuma observação. Os hospitais de Fuwai e Samaritano Paulista já possuem bancos de dados que são preenchidos com uma equipe pronta para essa finalidade. Portanto, os dados enviados pelo Fuwai Center na China e do hospital Samaritano Paulista foram adicionados à plataforma e incluídos no banco de dados HiriSCORE. Esse fato facilitou a coleta de dados

alterando e adaptando variáveis ao banco de dados HiriSCORE. Mesmo assim, o risco desses pacientes não foi avaliado e o volume de pacientes excedeu 18.000 casos. Nós deveríamos calcular o ES II para cada paciente antes de incluir no projeto sem causar erros.

Diante desta dificuldade, durante o estudo foi executado um novo método para o cálculo de risco no banco de dados HiriSCORE total de 19.786 casos cirúrgicos para o ES II. Os casos que já tiveram o ES II foram reavaliados pelo mesmo cálculo para evitar erros possíveis e manter o padrão do estudo.

O Cálculo do ES II foi realizado no programa *LibreOffice*. Todos os valores de coeficiente utilizados para o peso de cada variável preditora foram extraídos da calculadora de risco ES II, disponível em domínio público (<http://www.euroscore.org/calc.html>), desta forma para garantir a validade na seleção e recrutamento dos pacientes de alto risco, o ES II foi executado automaticamente pelas fórmulas utilizadas, para em seguida categorizar os casos com ES II 5,0 – 10,0% e dar valor numérico para as variáveis do banco de dados importado.

As variáveis que tivemos maior dificuldade de coleta ou estavam ausentes nos outros bancos saíram do estudo para a análise final, assim como variáveis “endocardite” e “endocardite tratada” que não haviam no banco do Fuwai. Também foram excluídos muitos dados numéricos por causa de *data missing*.

No caso do hospital enviar os dados por meio de um instrumento de coleta de dados (como REDCap), tivemos que escrever o manual referente ao preenchimento de dados, explicando as nuances de imputação que não estão explicados em descrição de *codebook*, mas mesmo assim são importantes para o tratamento de dados para a análise.

4.3.3 Cálculo do EuroSCORE II

Para o cálculo do ES II todas as variáveis foram alinhadas e decodificadas. Em equação são empregadas 18 variáveis: idade; sexo; clearance de creatinina; arteriopatía extra cardíaca; mobilidade reduzida; CCV prévia; doença pulmonar crônica; endocardite ativa; estado pré- operatório crítico; *diabetes mellitus* insulínodépendente; classe funcional NYHA; classe de angina CCS-4; fração de ejeção do ventrículo esquerdo; infarto do miocárdio recente; hipertensão pulmonar; status do procedimento; tipo de procedimento e procedimento associado com aorta. O banco inteiro foi analisado pelas fórmulas matemáticas descritas abaixo, os valores foram ajustados para cada uma das variáveis.⁸⁹

As fórmulas têm que ser interpretadas de seguinte maneira:

DATEDIF – diferenças entre as datas inicial e final; DATEDIF (data inicial, data final, unidades de medida – "y"-anos).

IF – condição (SE); IF (própria condição, se a condição foi atendida, se a condição não foi atendida).

Idade

A variável de "Idade" foi calculada pela função:

```
=DATEDIF("data_do_nascimento","data_da_cirurgia","y")
```

Em seguida, para o coeficiente de idade foi aplicada a fórmula:

```
=IF("Idade"<61,0.0285181,("Idade"-59)*0.0285181)
```

Sexo

ES II reporta mais risco para mulheres, assim sendo:

=IF("Sexo"="feminino",0.1070545,0)

Clearance de creatinina

Primeiro devemos calcular a Clearance de creatinina pela fórmula de Crockoft-Gault:

=IF("Sexo"="feminino",((140-"Idade")"Peso_kg")/("Creatinina_mg/dl"*72)*0.85, ((140-"Idade")*"Peso_kg")/("Creatinina_mg/dl"*72))*

Em seguida, utilizamos esta fórmula:

=IF("Diálise_preoperatório"="Sim",0.6421508 , IF("Clearance de creatinina" <50, 0.8592256, IF("Clearance de creatinina"< 85, 0.303553 , 0)))

Arteriopatia extracardíaca

Para arteriopatia extra cardíaca foram consideradas duas variáveis- Doença vascular periférica e Doença vascular cerebral:

=IF(OR("arteriopatia_extracardíaca"="Sim","Doença_vascular_cerebral"="Sim"), 0.5360268, 0)

Mobilidade reduzida

Nos bancos analisados não havia esta informação, entretanto a fórmula para este fator é a seguinte:

=IF("Mobilidade_reduzida"="Sim",0.2407181,0)

Cirurgia cardiovascular prévia

Independente da incidência padronizamos a variável como binária: Sim/ Não

=IF("Cirurgia_cardíaca_prévia"="Sim",1.1185990,0)

Doença pulmonar crônica

Independente de gravidade de Doença pulmonar crônica, padronizamos a variável como binária: Sim/ Não

=IF("Doença_pulmonar_crônica"="Sim",0.1886564,0)

Endocardite ativa

Essa variável foi confirmada com etiologia do procedimento valvar

=IF(AND("Endocardite"="Sim", "Tipo_de_Endocardite"="Ativo" ,0.6194522,0)

Estado pré operatório crítico

Estado crítico foi considerado positivo se o paciente havia taquicardia ou fibrilação ventricular, balão intra aórtico preoperatório, ressuscitação, falha renal aguda, ou necessidade de suporte inotrópico.

=IF(OR("taquicardia_ventricular"="Sim", "fibrilação_ventricular"= "Sim",
"balão_intraaortico_instalado"= "preoperatório", "ressussitação_preoperatória"=
"Sim", "falha_renal_aguda_preoperatória"= "Sim", "inotropes_preoperatorios"=
"Sim"), 1.0865170, 0)

Diabetes mellitus insulino dependente

=IF(AND("Diabetes"="Sim", "Tratamento"="Insulina" ,0.3542749,0)

Classe funcional NYHA

=IF("NYHA"="Class IV", 0.5597929 , IF("NYHA"="Class III", 0.2958358 ,
IF("NYHA"="Class II", 0.1070545 , 0)))

Classe de angina CCS-4

=IF(OR("CCS"="Class IV", "Sintomas_na_admissão"="Angina_instável"),
0.2226147, 0)

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi estimada em porcentagem:

=IF("FEVE"<=20, 0.9346919, IF("FEVE"<=30, 0.8084096, IF("FEVE"<=50,
0.3150652 ,0)))

Infarto do miocárdio recente

Todos infartos prévios reportados sem indicação de tempo foram considerados como recentes:

=IF(AND("Infarto_do_miocardio"="Sim","Infarto_quando"("<30
dias"),0.1528943,0)

Hipertensão pulmonar

=IF("Pressçao_na_arteria_pulmonar">=55,0.3491475,
IF("Pressçao_na_arteria_pulmonar">=31,0.1788899,0))

Status do procedimento

Status do procedimento pode ser diferente de status na admissão. Sendo assim, todos procedimentos realizados com pacientes quem tiveram angina instável, infarto ou endocardite agudo durante admissão foram considerados como Urgência, quem tiveram choque cardiogênico e/ou ressuscitação no pré operatorio- como Emergência.

```
=IF("Status_do_procedimento"="Salvamento", 1.3629470,0),
```

```
IF("Status_do_procedimento"="Emergencia", 0.7039121 ,
```

```
IF("Status_do_procedimento"="Urgencia", 0.3174673 , 0)))
```

Tipo de procedimento

Seguindo as orientações do ES II categorizar os procedimentos pela numero de manipulações realizadas, todas essas cirurgias (RM, procedimento na válvula aórtica, procedimento na válvula mitral, procedimento na válvula tricúspide, procedimento na válvula pulmonar, procedimento na aorta, outros procedimentos realizados) foram organizadas como variáveis “dummy”, onde 1 é “Sim”, 0 é Não. Depois utilizando a fórmula criamos a coluna “tipo de procedimento pelo ES II”:

```
=IF(AND("RM"=1,"Procedimento_na_válvula_aórtica"=0,"Procedimento_na_válvula_mitral"=0,"Procedimento_na_válvula_tricúspide"=0,"Procedimento_na_válvula_pulmonar"=0,"Outro_procedimento"=0,"Procedimento_na_aorta"=0),
```

```
0,("RM"+ "Procedimento_na_válvula_aórtica"+
```

```
"Procedimento_na_válvula_mitral"+ "Procedimento_na_válvula_tricúspide"+
```

```
"Procedimento_na_válvula_pulmonar"+
```

```
"Outro_procedimento"+"Procedimento_na_aorta"))
```

Após aplicamos a fórmula:

```
=IF("Tipo_de_procedimento"=1, 0.0062118 , IF("Tipo_de_procedimento"=2,  
0.5521478 , IF("Tipo_de_procedimento">=3,0.9724533 ,0)))
```

Procedimento associado com aorta

```
=IF("Procedimento_na_aorta"="Sim", 0.6527205,0)
```

Cálculo Final

Para fazer o cálculo final do ES II, primeiro criamos a coluna chamada "Coeficiente_ES II" somando todas os valores da mesma linha para cada paciente:

```
=SUM("Idade":"Procedimento_na_aorta")-5.324537
```

E no final calculamos valor do ES II:

```
=EXP("Coeficiente_ES II")/(1+EXP("Coeficiente_ES II"))
```

4.3.4 Cálculo do STS score

O STS score foi calculado pelo ferramenta do site oficial de *Society of Thoracic Surgeons* (<http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>).

4.4 CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO HIRISCORE

Esta caracterização foi realizada através do detalhamento de todas as variáveis analisadas. Inicialmente, para facilitar o entendimento, elas foram alinhadas ou agrupadas em 5 categorias que serão descritas a seguir.

4.4.1 Alinhamento das variáveis

Seguindo o pensamento clínico com foco no estudo atual baseado nos estudos prévios foi elaborado o banco de dados do projeto HiriSCORE. Para inclusão no banco de dados foram selecionadas as variáveis que podem ser classificadas em 5 categorias:

- Demográficas
- pré-operatórias
- intra-operatórias
- pós-operatórias
- dados clínicos e laboratoriais obtidos dos prontuários dos pacientes.

O seguimento pós-operatório foi realizado somente nos pacientes que entraram pelo registro na plataforma REDCap. Para aqueles casos que foram recebidos na forma de bancos de dados prontos foi impossível fazer o seguimento pela equipe, por causa da dificuldade para fazer contato com paciente, além da própria confidencialidade de dados nesse tipo de registros. Sendo assim, conseguimos avaliar mortalidade intra-hospitalar.

Em casos no qual o paciente foi submetido a mais de uma cirurgia durante o seguimento cirúrgico, não foi considerado como um novo caso mas sim, como evento pós-operatório.

4.4.2 Lista das variáveis do banco HiriSCORE

Tendo em conta o que precede, foi elaborado um banco de dados HiriSCORE que conteve 121 variáveis, apresentadas a seguir.

Dados demográficos:

1. Data da hospitalização,
2. Idade,
3. Gênero,
4. Altura,
5. Peso,
6. IMC,
7. Raça.

Variáveis pré-operatórias:

1. EuroScore II (%),
2. Indicador STS (%),
3. Hipertensão arterial sistêmica,
4. Doença arterial periférica,
5. Diálise antes do procedimento,

6. Doença cerebrovascular,
7. Immunocompromiss,
8. Dados do CATE mais recentes (<1 ano antes do procedimento),
9. Insuficiência cardíaca nos últimos 2 semanas,
10. Inotrópicos pré-operatórios,
11. Câncer nos últimos 5 anos,
12. Radiação do mediastino,
13. Doença hepática,
14. Hipertensão pulmonar,
15. Pressão sistólica na artéria pulmonar,
16. Diabetes,
17. Controle de diabetes,
18. Arritmia cardíaca,
19. Presença de fibrilação atrial,
20. Presença de endocardite,
21. Tipo de endocardite,
22. Doença pulmonar crônica,
23. Intervenção cardíaca prévia,
24. Intervenção coronária percutânea prévia (ICP),
25. Intervalo entre ICP e o procedimento atual,
26. Incidência da cirurgia,
27. CRM prévia,
28. Cirurgia valvar prévia,
29. Tipo de intervenção cardíaca prévia,
30. Infarto do miocárdio (IM) anterior,

31. IM – quando,
32. Doença das artérias coronárias,
33. Número de artérias coronárias afetadas,
34. Estenose das artérias coronárias: TCE, DA, Dg1, Dg2, Dg3, Diagonalis, Circumflexa, MgE1, MgE2, MgE3, DP, CD, VPD, VPE,
35. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo,
36. Classe funcional da NYHA (nas últimas 2 semanas),
37. Classificação da angina CCS (nas últimas 2 semanas),
38. Doença valvar cardíaca conhecida,

Lesão valvar (insuficiência e / ou estenose):

39. Mitral,
40. Aórtica,
41. Tricúspide,

Testes laboratoriais:

42. Hematócrito,
43. Tempo de protrombina,
44. Plaquetas,
45. Nível de creatinina,
46. Quantidade de leucócitos.

Variáveis intraoperatórias:

1. Data do procedimento,
2. Estado do procedimento,
3. Tipo de procedimento,
4. Número de transplantes,

5. Artérias coronárias tratadas,
6. Tipo de transplantes utilizados,
7. Tipo de anastomose distal,
8. Válvulas processadas,
9. Tipo de procedimento de válvula (substituição ou reparo),
10. Tipo de prótese implantada,
11. Marca da prótese,
12. Se o procedimento foi concluído sem circulação extracorpórea,
13. Tempo de circulação extracorpórea,
14. Tempo de anoxia,

Testes laboratoriais no início e no final do procedimento:

15. Hematócrito,
16. Lactato,
17. Saturação arterial,
18. Glicose sérica,
19. Transfusão de glóbulos vermelhos,
20. Sintomas cardíacos na admissão ou cirurgia,
21. Choque cardiogênico < 24 horas antes ou durante o procedimento,
22. Ressuscitação < 24 horas antes do procedimento,
23. Morte na sala de operações.

Variáveis pós-operatórias e subsequentes:

Dados laboratoriais na admissão na UTI:

1. Pressão arterial média,
2. Frequência cardíaca sem marcapasso,

3. Frequência cardíaca com marcapasso,
4. Pressão venosa central,
5. Bilirrubina total,
6. Lactato,
7. Creatinina,
8. Glicose sérica,
9. Troponina I,
10. Troponina T,
11. Saturação venosa central,
12. Hematócrito,
13. Contagem de plaquetas,
14. Tempo de protrombina,

Dados laboratoriais na admissão na UTI e após 12 horas na unidade de terapia intensiva:

15. Pressão arterial média,
16. Frequência cardíaca sem marcapasso,
17. Frequência cardíaca com marcapasso,
18. Pressão venosa central,
19. Bilirrubina total,
20. Lactato,
21. Creatinina,
22. Glicose sérica,
23. Troponina I,
24. Troponina T,
25. Saturação venosa central,

26. Hematócrito,
27. Contagem de plaquetas,
28. Tempo de protrombina,
29. Transfusão de eritrócitos (até 6 horas na unidade de terapia intensiva),
30. Balão intra-aórtico (BIA) instalado,
31. BIA - em que estágio estava instalado,
32. Tempo unidade de terapia intensiva,
33. Data e hora da extubação,
34. Tempo de ventilação artificial,
35. Data da alta da unidade de terapia intensiva,
36. Dias na unidade de terapia intensiva,
37. O estado do paciente 30 dias após o procedimento (se conhecido) ou na alta,
38. Eventos por 30 dias,
39. Causa da morte,
40. Data da morte,
41. Data da alta hospitalar,
42. Dias no hospital,
43. Dias no hospital até a morte,
44. Dias no hospital após o procedimento,
45. Dias entre procedimentos e morte.

4.5 ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DO MODELO DE PREDIÇÃO DE RISCO HIRISCORE

Depois do desenvolvimento da metodologia de formação do grupo focal dos pacientes do HiriSCORE, buscou-se a criação de um grupo representativo e homogêneo com avaliação descritiva com DP e IC 95% e futura elaboração do modelo de predição de risco de mortalidade.

4.5.1 Análise de associação

O HiriSCORE foi elaborado para a identificação do risco de mortalidade intra-hospitalar de cirurgias cardíacas em pacientes de alto risco. Deste modo, foi realizada a análise de associação das variáveis demográficas (idade, gênero e etnia), clínicas e laboratoriais e, os fatores pré e intra- operatórios com o desfecho principal – óbito intrahospitalar. Essa análise orientou a seleção das variáveis que entraram na regressão logística multivariada.

4.5.2 Elaboração do modelo de predição de risco HiriSCORE

A elaboração do modelo de predição de risco HiriSCORE foi realizada através da avaliação do impacto no risco de mortalidade cirúrgica de todos os fatores associados com óbito intrahospitalar por meio de Regressão logística

multivariada que será detalhada a seguir no item 4.6 Análise estatística. Para tal, ainda foram empregados os preditores do pré e intra-operatório e as variáveis do pós-operatório foram utilizados para controlar o desfecho principal como óbito intrahospitalar. Todas as variáveis com critérios para inclusão no escore, foram descritas nos Resultados e expressas em tabelas específicas.

4.5.3 Validação dos modelos de predição de risco

Com objetivo de garantir a precisão e acurácia, foi verificada a calibração e discriminação do modelo HiriSCORE em comparação com o EuroSCORE II e STS.

A discriminação no modelo possibilita distinguir pacientes com alto risco, indicando se a maioria do número de mortes ocorre em pacientes identificados pelo modelo como de alto risco. Isso dá ao modelo a característica de boa e precisa discriminação. A discriminação é medida estatisticamente com base na área compreendida entre a curva ROC e o eixo das ordenadas. Os níveis de discriminação podem ser divididos em: excelente discriminação que corresponde a valores acima de 0,97, muito boa discriminação quando os valores situam-se entre 0,93 e 0,96; boa discriminação entre 0,75 e 0,92 e baixa discriminação com valores abaixo de 0,75.¹⁸

A calibração indica a precisão do modelo na predição de risco num grupo de pacientes. Por exemplo, se o modelo prever que a mortalidade em 1.000 pacientes é 5% e a mortalidade observada é em torno de 5%, então o modelo está precisamente calibrado. A calibração requerida foi avaliada usando verificação da qualidade do ajuste baseado-se na Calibração Plotada e o modelo de *Calibration in Large* (CL).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi executada por meio do *software* estatístico STATA versão 13.1 (StataCorp, Texas, USA) para MacOS.

Para avaliar a distribuição dos dados foi realizado o Teste de Shapiro Wilk e a homogeneidade entre os grupos. Variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão e variáveis categóricas em frequências absoluta e relativa. A associação entre mortalidade e os preditores foi verificada pelos Testes Qui quadrado e Exato de Fisher para as tabelas de contingência. Para a predição de mortalidade intra-hospitalar, foi verificada a análise de Regressão Logística multivariada com *stepwise*.

A elaboração do escore de risco HiriSCORE foi realizada por meio de Regressão logística multivariada com *stepwise*, com os preditores do pré e intra-operatório, no qual o valor de risco (OR) pode variar de acordo com o somatório de variáveis que representem risco. Todas as variáveis com critérios para inclusão no escore, foram descritas nos resultados e expressas em tabela com valor de coeficiente, IC 95% e valor de p.

O desempenho dos modelos ES II e STS foi medido pela comparação da mortalidade observada no atual estudo com a mortalidade predita pelos modelos nos grupos de risco estabelecido. Sendo assim, para avaliar a capacidade do ES II e do STS na identificação de risco dos indivíduos incluídos no atual estudo, foi executada a curva de calibração *in large* e, a discriminação pela área sob a curva ROC. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$ e,

identificadas as variáveis plausíveis como preditoras de mortalidade após os procedimentos cardíacos.

Para validação interna do modelo HiriSCORE foi selecionado o método de discriminação pela área sob a curva ROC e Calibração *in Large*.

5 RESULTADOS

5.1 ORGANIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS HIRISCORE

No total, foram recebidos 19.786 registros de CCV, dos quais 59,0% foram CRM isoladas, 28,2% cirurgias valvares e 3,1% de CRM associadas com cirurgia valvar. Observamos também 9,6% de outros procedimentos cardiovasculares (associados com procedimentos na aorta, cirurgias congênitas, ventriculoplastias). A prevalência de CRM isolada foi de 11.692 (59,0%) operações, sendo 4.527 (82,4%) dos 5.491 pacientes do Brasil e 7.165 (50,1%) dos 14.295 pacientes da China.

A média de idade da amostra total foi de 59,2 anos com DP de 11,7 (IC 95% 59,02- 59,34), 65,9% foram do sexo masculino.

A mortalidade observada, foi de 394 (1,99%) óbitos de 19.786 casos cirúrgicos. Do total de 394 óbitos foram reportadas 256 (4,66%) óbitos na coorte brasileira e 138 (0,97%) óbitos na coorte chinesa.

Na amostra geral a média predita do ES II foi 1,83% com DP 2,4 (IC 95% 1,8 – 1,86) (segue tabela em Anexo II). Entre os pacientes com ES II acima de 5% a mortalidade observada foi 7,74%.

Na amostra total do Brasil foram observados 5.491 pacientes, destes 583 (10,6%) representaram o risco predito pelo ES II igual ou maior de 5%. A discriminação do ES II pela curva ROC para mortalidade obteve uma AUC de 0,75 (com IC 95% 0,72 – 0,79). Na amostra da China foram observados 14.295 pacientes, destes 6,5% representaram o risco predito pelo ES II igual ou maior de 5%. A discriminação do ES II nessa amostra foi AUC = 0,66 (IC 95% 0,61 – 0,71).

5.2 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO HIRISCORE

Na coorte final foram incluídos 248 pacientes (222 pacientes do Brasil e 26 pacientes do hospital Fuwai da China) submetidos CRM com risco de mortalidade de 5 a 10% predito pelo ES II. Na tabela a seguir estão detalhados o total de pacientes do grupo HiriSCORE bem como as variáveis envolvidas nessa análise (Tabela 1).

A coleta de dados foi organizada em todos os hospitais participantes e a coorte do HiriSCORE da CRM isolada e com risco predito pelo ES II 5-10% está apresentada a seguir (Figura 3).

No grupo brasileiro de CRM de alto risco HiriSCORE a mortalidade subiu até 13,5% (n = 30) e no grupo de HiriSCORE da China subiu até 11,5% (n = 3, p = 0,779). Finalizando, a mortalidade observada na coorte de CRM com risco predito pelo ES II de 5 a 10% foi de 13,31% (n = 33).⁹⁰

Tabela 1 – Característica amostral do grupo HiriSCORE (CRM com risco ES II 5-10%)

VARIÁVEIS	Brasil (n = 222)		China (n = 26)		Total (n = 248)		IC 95%	Valor de p
	n	%	n	%	n	%		
Idade (anos)	69,96 ± 9,00		66,42 ± 12,56		69,90 ± 9,45		68,55 – 70,90	0,305
Índice de massa corpórea	26,38 ± 4,70		23,80 ± 1,90		26,11 ± 4,55		25,50 – 26,60	0,001
PSAP ¹ (mmHg)	27,60 ± 13,70		24,20 ± 8,70		27,30 ± 13,30		25,70 – 29,00	0,243
FEVE ² (%)	45,10 ± 14,90		53,40 ± 11,80		46,00 ± 14,80		43,90 – 47,60	0,002
Glicose (mg/dL)	154,40 ± 80,90		137,00 ± 56,30		152,00 ± 78,00		140,7 – 161,16	0,345
Creatinina (mg/dL)	1,55 ± 1,15		1,30 ± 0,38		1,52 ± 1,10		1,37 – 1,64	0,467
EuroSCORE II	6,66 ± 1,30		6,49 ± 1,24		6,60 ± 1,30		6,47 – 6,80	0,619
Gênero (masculino)	107	48,2	12	46,2	119	47,98	0,42 – 0,54	0,844
Hipertensão	194	87,4	18	69,2	212	85,48	0,80 – 0,90	0,013
Doença arterial periferica	47	21,2	2	7,7	49	19,76	0,15 – 0,25	0,102
Diálise	4	1,8	0	0,0	4	1,61	0,004 – 0,40	0,490
Doença cerebrovascular	66	29,7	7	26,9	73	29,44	0,24 – 0,36	0,776

Balão intra-aórtico preop.	43	19,4	7	26,9	50	20,16	0,15 – 0,26	0,364
Hipertensão pulmonar	138	62,2	6	23,1	144	58,06	0,51 – 0,64	0,000
Diabetes méllitus	132	59,5	11	42,3	143	57,66	0,51 – 0,63	0,094
Insulino dependente	72	32,4	8	30,8	80	32,26	0,26 – 0,38	0,864
DPOC³	58	26,1	1	3,8	59	23,79	0,19 – 0,29	0,012
Fibrilação atrial:								
Paroxística/ Persistente	16	7,2	0	0,0	16	6,45	0,05 – 0,13	0,261
Continua/ Permanente	5	2,3	0	0,0	5	2,02		
Intervenção cardíaca prévia:								
ICP prévia⁴	43	19,4	0	0,0	43	17,34	0,13 – 0,23	0,014
CRM prévia⁵	7	3,2	2	7,7	9	3,63	0,02 – 0,07	0,242
Procedimento valvar prévio	4	1,8	0	0,0	4	1,61	0,004 – 0,40	0,490
Infarto do miocárdio prévio	171	77,0	13	50,0	184	74,19	0,69 – 0,79	0,003
Doença das coronárias	222	100,0	21	80,8	245	98,79	0,95 – 0,99	0,000

Tabela 1 – Característica amostral do grupo HiriSCORE (CRM com risco ES II 5-10%) - continuação

Triarterial	186	83,8	15	57,7	201	81,05	0,76 – 0,86	0,001
Tronco da Coronária Esquerda	74	33,3	1	3,8	75	30,24	0,25 – 0,36	0,002
NYHA I⁶	39	17,6	1	3,8	40	16,13	-	-
NYHA II	37	16,7	1	3,8	38	15,32	-	-
NYHA III	62	27,9	13	50,0	75	30,24	-	-
NYHA IV	52	23,4	11	42,3	63	25,40	0,49 – 0,62	-
CCS 4⁷	99	44,6	24	92,3	123	49,60	0,43 – 0,56	0,000
Doença valvar	72	32,4	18	69,2	90	36,29	0,30 – 0,42	0,000
Status urgência ou emergencia	186	83,8	26	100,0	212	85,48	0,80 – 0,89	0,026
Óbito	30	13,5	3	11,5	33	13,31	0,09 – 0,18	0,779

¹Pressão sistólica da artéria pulmonar.

²Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

³Doença pulmonar obstrutiva crônica.

⁴Intervenção coronariana percutânea prévia.

⁵Cirurgia de revascularização do miocárdio prévia.

⁶Classificação de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association*.

⁷Classificação clínica de dor torácica da *Canadian Cardiovascular Society*.



Figura 3. Fluxograma da organização do banco de dados HiriSCORE, 2019

5.3 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO

Na análise de associação foram estudadas todas as variáveis com foco nas variáveis preoperatórias. As principais variáveis de interesse estão representadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Análise de associação na coorte HiriSCORE

ASSOCIAÇÃO	Óbito (n = 33)		Não Óbito (n = 215)		p
	n	%	n	%	
Gênero masculino	16	13,4	103	86,6	0,951
Gênero feminino	17	13,2	112	86,8	
Hipertensão	25	11,8	187	88,2	0,880
Doença arterial periférica	5	10,2	44	89,8	0,475
Diálise	0	0,0	4	100,0	0,563
Doença cerebrovascular	5	6,8	68	93,2	0,053
Hipertensão pulmonar	17	11,8	127	88,2	0,413
Diabetes méllitus	13	9,1	130	90,9	0,023
Diabetes mellitus insulínodépendente	5	6,3	75	93,8	0,024
Sem fibrilação atrial	28	12,3	199	87,7	
Fibrilação atrial persistente/paroxística	4	25,0	12	75,0	0,128
Fibrilação atrial contínua/permanente	1	20,0	4	80,0	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	9	15,3	50	84,7	0,614
ICP prévia¹	2	4,7	41	95,3	0,047

CRM prévia²	3	33,3	6	66,7	0,103
Cirurgia valvar prévia	0	0,0	4	100,0	0,563
IAM prévio³	22	12,0	162	88,0	0,289
Doença coronariana	32	13,2	211	86,8	0,656
Triarterial	30	14,9	171	85,1	0,121
Lesão do TCE⁴ > 50%	16	21,3	59	78,7	0,014
NYHA I⁵	11	20,0	44	80,0	0,323
NYHA II	4	10,5	34	89,5	
NYHA III	7	9,3	68	90,7	
NYHA IV	10	15,9	53	84,1	
CCS 4⁶	14	11,4	109	88,6	0,376
Doença valvar não tratada	18	20,0	72	80,0	0,019
Estado não eletivo	31	14,6	181	85,4	0,139
Estado de emergência	2	40,0	3	60,0	0,188
Balão intra-aórtico pré-operatório	10	20,0	40	80,0	0,119
Índice de massa corpórea > 30 kg/m²	9	25,7	26	74,3	0,020
Clearance de creatinina < 30 mL/min/m	10	30,3	23	69,7	0,002

¹Intervenção coronariana percutânea prévia;

²Cirurgia de revascularização do miocárdio prévia;

³Infarto agudo do miocárdio prévio;

⁴Tronco da Artéria Coronária Esquerda;

⁵Classificação de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association*;

⁶Classificação clínica de dor torácica da *Canadian Cardiovascular Society*.

Na análise de associação na coorte selecionada para elaboração do HiriSCORE houve relação com óbito das variáveis: diabetes ($p = 0,023$); DM insulínica dependente ($p = 0,024$); lesão do TCE $>50\%$ ($p = 0,014$); presença de doença valvar não tratada ($p = 0,019$); IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,02$) e clearance de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$ ($p = 0,002$) (Tabela 2). Essas variáveis foram selecionadas para a análise de regressão multivariada com *stepwise* para criação do modelo de HiriSCORE.

5.4 ELABORAÇÃO DO MODELO DE PREDIÇÃO DE RISCO HIRISCORE

Na regressão logística multivariada, usando a técnica *stepwise* com probabilidade de acaso de 5%, foram analisados 248 casos cirúrgicos da CRM conforme consta do item 5.2. Características do grupo HiriSCORE. As variáveis que foram associadas com óbito na análise de associação foram empregadas para obtenção dos coeficientes que estão a seguir apresentados na Tabela 3.

Após análise de regressão logística multivariada, podemos definir a inclusão de 5 variáveis significativas, que entraram para a composição do modelo HiriSCORE: IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, clearance de creatinina $< 30 \text{ mL/min/m}^2$, glicose sérica $> 150 \text{ mg/dL}$ (como o valor representativo para DM), lesão do TCE $> 50\%$ e lesão das válvulas não tratada.

Tabela 3 – Regressão logística multivariada com *Stepwise* no grupo do HiriSCORE

VARIÁVEIS	Coef	IC 95%	Valor de p
Índice de massa corpórea > 30 kg/m ²	1,2235770	0,26 – 2,18	0,013
Clearance de creatinina < 30 mL/min/m ²	1,0146610	0,08 – 1,94	0,033
Lesão do TCE > 50%	0,9135525	0,10 – 1,70	0,026
Doença valvar não tratada	1,0989470	0,27 – 1,92	0,009
Glicose sérica > 150 mg/dL	0,8668853	0,02 – 1,70	0,044
Constante	-3,6232760	-4,60 – -2,60	0,000

A calculadora de risco HiriSCORE foi desenvolvida na base das variáveis descritas acima. A fórmula logística para calcular o risco de mortalidade e a seguinte:

$$\text{RDM} = \text{Exp} \left(\beta_0 + \sum \beta_i x_i \right) / \left[1 + \text{Exp} \left(\beta_0 + \sum \beta_i x_i \right) \right]$$

onde, RDM é risco de mortalidade, *Exp* é a função exponencial, β_0 é a constante com valor -3,623276, β_i é o coeficiente tabelado da variável independent x_i .

5.5 VALIDAÇÃO

Os resultados da análise de validação feitos internamente através de análises de discriminação e calibração estão apresentados a seguir.

5.5.1 Análise de discriminação do HiriSCORE

A análise de discriminação foi feita pela curva ROC (Figura 4). O modelo HiriSCORE na coorte de CRM de alto risco mostrou uma maior capacidade de identificação dos pacientes graves do que os modelos ES II e STS (AUC = 0,74, 0,50 e 0,67 respectivamente, $p < 0,05$) se apresentando como o modelo mais acurado nesta análise.

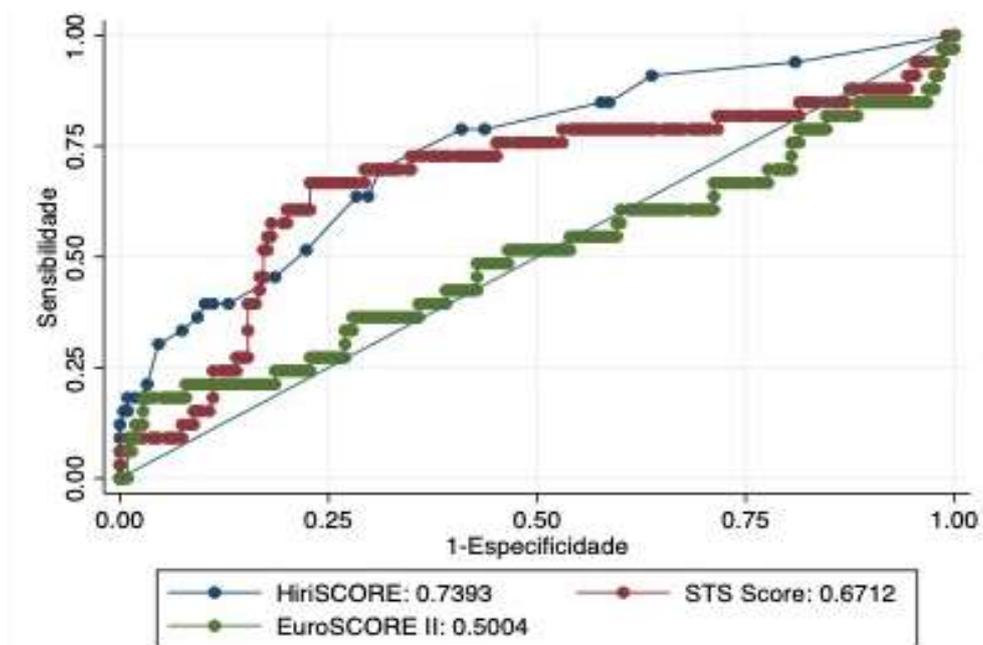


Figura 4. Análise de discriminação pela curva ROC dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS

5.5.2 Calibração do HiriSCORE

A avaliação comparativa da calibração dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS foi realizada através do método *Calibration in large* (CL) como apresentado na Tabela 4 e pelo método *calibration plot* como apresentado na Figura 5.

Tabela 4 – Avaliação comparativa da calibração dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS, pelo método *Calibration in large*

Quartilhas	HiriSCORE		EuroSCORE II		STS	
	Obs	Pred	Obs	Pred	Obs	Pred
1	3,70	4,18	14,00	5,20	12,00	0,8
2	8,51	7,07	14,00	5,61	2,00	1,3
3	10,00	12,60	12,24	6,40	4,08	1,6
4	20,41	16,50	12,00	7,20	21,57	2,2
5	31,71	35,19	14,29	8,81	27,08	3,9
Média	14,866	15,108	13,306	6,644	13,346	1,96
O-P	-0,242		6,662		11,386	

Em todos os quartis o ES II subestimou o risco cirúrgico (O-P = 6,662), embora não tanto como foi subestimado pelo STS score (O-P = 11,384). O HiriSCORE, ao mesmo tempo, mostrou os valores de mortalidade predita muito próximos da mortalidade observada (O-P = -0,242) ($p < 0,05$) (Figura 5).

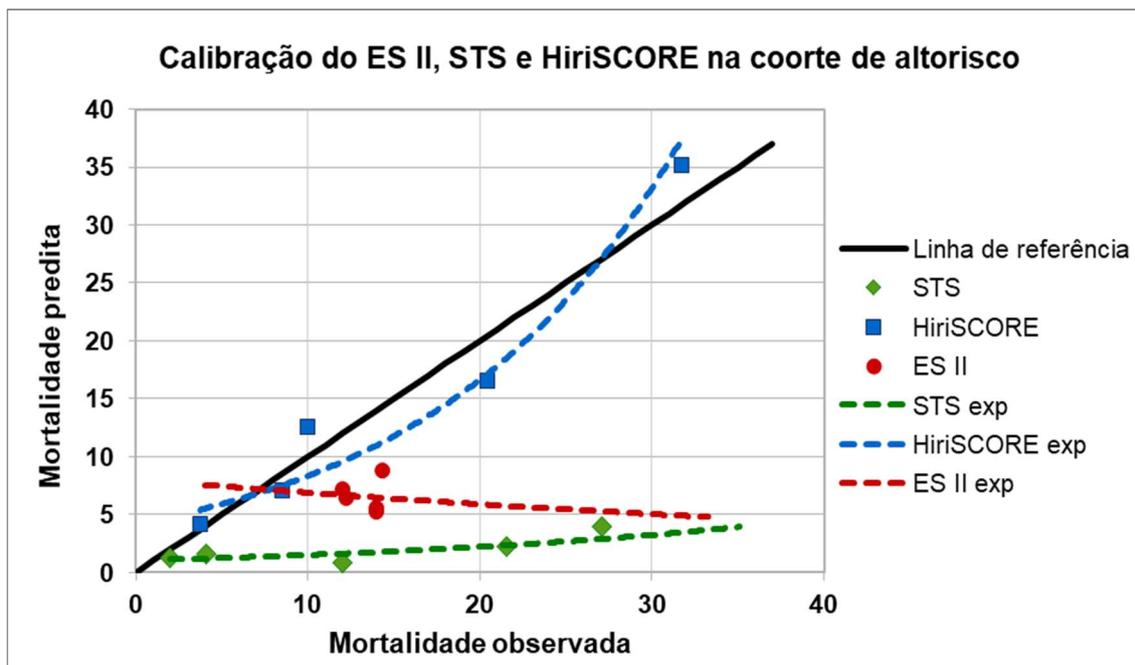


Figura 5. Apresentação gráfica de calibração dos modelos de predição de risco HiriSCORE, ES II e STS, pelo método *Calibration plot*

O modelo HiriSCORE na coorte de CRM de alto risco mostrou uma maior capacidade de calibração dos pacientes graves do que os modelos ES II e STS, se apresentando como o melhor modelo nesta análise.

6 DISCUSSÃO

Nossa equipe científica elaborou o HiriSCORE, o modelo de predição de risco de mortalidade intra-hospitalar para os pacientes de alto risco submetidos a CRM. As principais características de desenvolvimento de cinco modelos de predição de risco comparados com HiriSCORE são apresentadas na Tabela 5.

Inicialmente, a ideia era criar um escore único para todos os tipos de procedimentos cardiovasculares, mas achamos alto grau de heterogeneidade entre os procedimentos valvares e associados com aorta. As etiologias e características epidemiológicas de doenças que levaram os pacientes até a cirurgia são bem diferentes, principalmente entre os países e as técnicas de tratamento também são variadas. Os estudos de ajuste de risco não devem se basear em bancos de dados com coortes muito heterogêneas.⁹¹

Ainda que tenhamos atingido um número de observações representativo de risco para a coorte com ES II entre 5% e 10%, o objetivo de homogeneizar as amostras não atingiu a expectativa. Apesar do alto número de observações, ainda temos heterogeneidade, que afeta a variabilidade da amostra quanto aos tipos de procedimentos e perfil de paciente entre os hospitais de estudo. Diferenças entre as instituições de estudo também foram verificadas e significativas, contudo, admitimos que temos poucas observações de cada local, o que pode ser uma limitação importante para o ajuste de risco no atual estudo. As variáveis que representam maior risco na amostra avaliada são muitas outras, além das incluídas no ES II. Desta forma, optamos por avaliar os fatores relacionados à mortalidade na coorte inteira utilizando o ES II como variável numérica (para ajuste de risco).

Os estudos observacionais como o HiriSCORE homogenizam os grupos observados por meio da seleção na análise da coorte, escolhendo os grupos homogêneos entre si. Portanto, para elaboração do modelo foi selecionada a população de CRM com risco pelo ES II de 5% e 10%, que é mais homogênea nestes aspectos. Nós selecionamos este grupo por dois motivos principais:

- ES II foi criado baseado em 46,7% de procedimentos de CRM isolada, sendo assim, este grupo possui maior capacidade de predição,⁸¹
- proporcionalmente ao aumento do risco de mortalidade predito, o ES II perde a sua acurácia na identificação aos pacientes graves, por esse motivo decidimos definir o limite superior de 10%.

Desde o começo da análise, pudemos observar a subestimação do risco pelo ES II neste grupo. A mortalidade observada foi 13,31%, que é maior do que o limite superior do critério de inclusão pelo ES II.

Identificamos que, na amostra de indivíduos provenientes do Brasil, havia maior quantidade dos pacientes de alto risco do que dos provenientes da China. Isto se deveu ao fato de que a maioria dos hospitais brasileiros recebeu orientações para completar os registros apenas dos casos de cirurgia com risco acima de 5% pelo ES II. Houve apenas um único hospital no Brasil que disponibilizou o sistema de dados intra-hospitalar e, desta forma, avaliamos o risco de todos os pacientes para seleção e inclusão na coorte final. De qualquer forma, os pacientes de outras instituições que não reportaram todos seus procedimentos de CCV podem ter adicionado heterogeneidade na amostra, mas também adicionaram dados com boa representatividade para o evento principal, óbito, e caracterização clínica no pré, intra e pós-operatório.

Tabela 5 – Comparação dos modelos de predição de risco na cirurgia cardiovascular com ajuste de risco para desfecho

Característica	New York State	Northern New England	The Society of Thoracic Surgeons (STS)	Veterans Health Administration (CICSS)	EuroSCORE II	HiriSCORE
Desfecho	Mortalidade intra-hospitalar	Mortalidade intra-hospitalar	Mortalidade intra-hospitalar. Morbidade: complicações pós operatórias	Mortalidade intra-hospitalar. Morbidade: complicações pós operatórias	Mortalidade intra-hospitalar (30 e 90 dias)	Mortalidade intra-hospitalar
Unidades de Análise	Paciente, Instituição e cirurgião	Paciente, Instituição e cirurgião	Paciente, Instituição e cirurgião	Paciente, VAMC	Paciente, Instituição e cirurgião	Paciente, país
Fonte de dados	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo e Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo e Retrospectivo	Prospectivo
Captadores de dados	Equipes cirúrgicas	Equipes cirúrgicas	"Data managers"	Antes de 1991: equipes cirúrgicas e depois enfermeiros pesquisadores	Pesquisadores e equipes cirúrgicas	Pesquisadores e equipes cirúrgicas

Definições padronizadas	Sim	Sim	Sim, treinamentos disponíveis	Sim, treinamentos disponíveis	Sim, treinamentos disponíveis	Sim, treinamentos disponíveis
Entrada de dados (<i>data entry</i>)	Entrada de dados por sistema computacional	...	Formulários de papel e sistema computadorizado	Formulários de papel e sistema computadorizado	Formulários de papel e entrada de dados por sistema computacional (on-line)	Entrada de dados por sistema computacional
Validade interna de dados	Análise gráfica revisada por coordenadores do estudo	...	Revisão gráfica aleatorizada realizada pelo Departamento de Saúde de Nova Jersey	<i>Inter-rater reliability</i> realizada periodicamente	Completude e consistência dos dados pelo sistema	Completude, consistência de dados pelo sistema
População	Todas as cirurgias cardíacas do Estado de Nova Iorque	5 centros clínicos	Centros médicos acadêmicos, hospitais militares, comunitários e todos com programas de Cirurgia Cardiotorácica	43 VAMCs – todos procedimentos cirúrgicos	154 hospitais de 43 países da Europa (por 12 semanas consecutivas)	8 hospitais de 2 países

Tabela 5 – Comparação dos modelos de predição de risco na cirurgia cardiovascular com ajuste de risco para desfecho - continuação

Período de coleta de dados	1989-1992	1987-1989	1984-1993	1987-1994	Maio a julho de 2010	Janeiro 2016- Julho 2019
Tamanho amostral	57.000	3.404	200.000	35.000	22.381	248 casos de alta representativa de do desfecho selecionados de 19.786
Técnica analítica	Regressão logística multivariada	Regressão logística multivariada	Modelo Bayesiano	Regressão logística multivariada	Regressão logística multivariada e Modelo Bayesiano (linearidade das associações) – agrupamento adequado de variáveis	Regressão logística multivariada e Modelo Bayesiano (linearidade das associações) – agrupamento adequado de variáveis
Validação do Modelo	Validação cruzada de amostra dividida	Amostragem aleatorizada	Amostragem aleatorizada			

Tabela 5 – Comparação dos modelos de predição de risco na cirurgia cardiovascular com ajuste de risco para desfecho - continuação

Validade atribuída	Visitas nos centros e revisão gráfica de dados	Visitas nos centros e revisão gráfica de dados	...	Visitas nos centros pelo Comitê de Consultoria Cardíaca e revisão gráfica de dados	Após o preenchimento de dados o responsável era questionado para confirmar as informações disponibilizadas	Após o preenchimento de dados o responsável era questionado para confirmar as informações disponibilizadas
Performance do modelo de predição	Observado/ Predito (taxa de mortalidade por diferentes variações de probabilidade de morta predita)	Curva ROC (C-index); Hosmer-Lemeshow	Observado/ Predito (taxa de mortalidade por quartis); Taxa de mortalidade observada/predita por variação da probabilidade predita)	Curva ROC (C-index)	Curva ROC; <i>Akaike's information criterion</i> (AIC)	Curva ROC; Calibração <i>in Large</i>
Tratamento de dados perdidos (<i>missing data</i>)	Variáveis excluídas da análise se mais de 20% de dados perdidos	Variáveis excluídas da análise se mais de 20% de dados perdidos	Variáveis excluídas da análise se mais de 20% de dados perdidos
Atualização dos modelos	Anualmente	Novos modelos criados	Periodicamente	...

Tabela 5 – Comparação dos modelos de predição de risco na cirurgia cardiovascular com ajuste de risco para desfecho - conclusão

O ajuste de risco deve considerar a homogeneidade da amostra, tornando o modelo mais sensível para predição do evento. Ganju et al.⁹² (2016) reportaram que, quando há um pequeno número de eventos comparado ao número de variáveis preditoras, o modelo de regressão pode adquirir resultados super ajustados, afetando a validade externa e generalização do modelo.

Observamos uma baixa mortalidade operatória dos pacientes submetidos aos procedimentos transcater e que tiveram risco predito alto, o que poderia causar *bias* na análise. Dessa forma, foram excluídos os pacientes submetidos procedimentos transcater.

Além disso, procedimentos cirúrgicos também foram excluídos, visando à padronização etiológica e da técnica operatória empregada, objetivando maior homogeneidade da amostra.⁹³ Da mesma maneira, procedimentos cirúrgicos com risco predito pelo ES II acima de 10% também foram excluídos pela perda da acurácia e discriminação na coorte observada.

6.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA UTILIZADA

A despeito de haver limitação no uso de algoritmos matemáticos, existem os métodos que podem ser aplicados com modelos na predição logística, considerando pequena heterogeneidade entre os grupos estudados. Um dos importantes pontos abordados pelos autores diz respeito ao número de observações e desfechos, requeridas para atingir o objetivo e obter sensibilidade e especificidade. Isso é fundamental no sentido de garantir que a amostra seja representativa da população de pacientes e que seja de magnitude suficiente para que haja precisão na análise multivariada.

Assim, devemos considerar a quantidade de desfechos e eventos observados na amostra final e, também, o padrão para classificação e categorização das variáveis. No estudo HiriSCORE, devemos descrever claramente como manuseamos a heterogeneidade geralmente presente na amostra no banco de dados total em estudo.

Com relação à heterogeneidade nos dados de coorte inteira, propomos que seja importante verificar a confiabilidade dos dados antes que sejam submetidos à análise. Discutimos em mais detalhes esse aspecto baseando em casos abordados nas referências bibliográficas.

Seguindo os fatos ocorridos no hospital Fuwai, a partir do ano 2007, foram monitorados diariamente todos os desfechos clínicos, o que passou a ser rotina no monitoramento de dados.⁹⁴ Em 2008, a mortalidade durante operação no hospital Fuwai foi 1,2% entre os pacientes submetidos à CRM.⁹⁵ Contudo, no congresso de 2015 da sociedade *American Association for Thoracic Surgery*

(AATS) foi relatada a mortalidade de 0,2% no grupo de CRM isolada. Além disso, o grupo de cirurgia associada com CRM menciona que a mortalidade foi 0,4%, enquanto que na cirurgia das válvulas foi 0,7%. Consistentemente, nosso estudo indica que a mortalidade geral no coorte do Fuwai foi de 0,97%, o qual situa-se bem próximo dos valores citados.⁹⁴

No que se refere à mortalidade na coorte brasileira, recorreremos ao relatório do SUS ⁹⁶ da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, publicado em 2018, que cita que a mortalidade média no estado de São Paulo na CRM foi de 5,8%. Na coorte brasileira, foram usados um total de 5.491 pacientes e, no grupo de CRM, a mortalidade foi de 2,35%, enquanto nos demais procedimentos a mortalidade foi 4,66%. Portanto, isso mostra que o nível de mortalidade foi mais baixo do que a média no estado de São Paulo.

Deve-se notar que os dados brasileiros são procedentes de 6 hospitais do estado de São Paulo, um hospital do estado do Rio de Janeiro e um do Distrito Federal. Os dados da China são oriundos de somente um hospital de Fuwai, mas que foi qualificado como primeiro em CCV em *“China Best Hospital Leaderboard”*.⁹⁴

Mesmo assim, a coorte do HiriSCORE indicou que as taxas de mortalidade são bem próximas entre os países considerados.

6.2 VARIÁVEIS DO HIRISSCORE

Após análise de 121 variáveis, o HiriSCORE definiu 5 variáveis pré-operatórias significativas que aumentam risco de morte: IMC > 30 kg/m²; clearance de creatinina < 30 ml/min/m²; lesão do TCE > 50%; doença valvar não tratada; glicemia pré-operatória > 150 mg/dL. A seguir discutimos a importância clínica destes achados.

Analisando o IC 95% dessas variáveis, podemos verificar que o IC 95% abrange em seu intervalo o número 1,0, o que demonstra alta variabilidade e possibilidade de viés referente ao risco. Mas tem que ser claro que este viés está relacionado com tamanho amostral pequeno.

6.2.1 IMC > 30 kg/m²

Em 1999, Ranucci et al.⁹⁷, que criaram o ACEF e o ACEF II escores, publicaram um estudo que comparou o grupo de pacientes com obesidade (IMC > 30 kg/m²) e sem obesidade. Além disso, o efeito de obesidade no resultado pós-operatório foi testado com uma análise de regressão logística multivariada. Os resultados demonstraram que a mortalidade e todas as principais complicações ocorreram com a mesma incidência nos dois grupos. Pacientes obesos apresentaram uma taxa significativamente maior de infecções superficiais ($p < 0,05$) e maior quantidade de complicações pulmonares (24,1% e 7,4% respectivamente; $p < 0,001$). Por outro lado, eles apresentaram uma taxa

de transfusão significativamente menor (27,5% e 42,7%, respectivamente; $p < 0,01$).

Conclusão semelhante também foi observada no grupo dos pesquisadores do Egito, em 2014.⁹⁸ Na análise retrospectiva de 3.370 casos, não foi observado nenhum efeito do IMC no desfecho de mortalidade, o IMC somente teve relação com complicações da ferida operatória.

Em 2007, Filardo et al.⁹⁹ realizaram um estudo observacional retrospectivo em *Baylor University Medical Center*, em Dallas, onde observaram uma associação significativa entre IMC e mortalidade operatória na CRM isolada. Dez anos depois, em 2017, Filardo et al.¹⁰⁰ publicaram uma meta-análise de 25 estudos e encontraram que o IMC está fortemente associado à mortalidade operatória da CRM.

No estudo HiriSCORE, no coorte de alto risco, a obesidade (IMC > 30 kg/m²) mostrou forte associação com a mortalidade operatória nos pacientes após CRM.

6.2.2 Clearance de creatinina < 30 ml/min/m²

Não há dúvidas, que a insuficiência renal tem impacto no prognóstico da morbimortalidade após procedimentos cirúrgicos.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Na estratificação de risco de pacientes submetidos à CCV, clearance de creatinina é um parâmetro da função renal mais preciso do que creatinina sérica.¹⁰³

Importante lembrar que avaliação dos fatores de risco do paciente real deve ter finalidade ao uso das estratégias possíveis de minimização de risco antes de procedimento cirúrgico.

No escore ES II ⁸¹, o tratamento da insuficiência renal com diálise mostrou menor risco para mortalidade do que a insuficiência renal grave com clearance de creatinina < 50 ml/min/m². A questão que ainda fica em aberto seria o nível de importância que a insuficiência renal pré-operatória possui e se teria benefício de tratá-la com diálise mais precocemente.

As diretrizes de prática clínica da Iniciativa Nacional de Qualidade de Doenças Renais da Fundação Renal de 1997 (KDOQI) ¹⁰⁵ sugeriram que o início da diálise fosse considerado quando a média aritmética do clearance de ureia e creatinina caísse abaixo de aproximadamente 10,5 ml/min/m², exceto pacientes bem nutridos e assintomáticos. Estas diretrizes foram atualizadas em 2006 para sugerir que, quando o clearance de creatinina cai abaixo de 15 ml/min/m², o nefrologista deve avaliar os benefícios, riscos e desvantagens do início da terapia de substituição renal.¹⁰⁶ Eles continuaram dizendo que certos sinais e sintomas poderiam justificar o início da diálise quando o clearance de creatinina estava acima de 15 ml/min/m².

O estudo IDEAL ¹⁰⁷, publicado em 2012, randomizou 828 pacientes de 32 centros na Austrália e Nova Zelândia com doença renal crônica avançada para diálise de início precoce ou tardio, que foram definidos como uma depuração estimada de creatinina estimada por Cockcroft-Gault de 10-14 ml/min/m² e 5-7 ml/min/m². O estudo revelou que o início precoce da diálise não melhora os resultados nem a qualidade de vida dos pacientes e aumenta os custos. Estratégias para atrasar com segurança o início da diálise

em pacientes com insuficiência renal crônica estão começando a surgir e prometem melhorar o custo dos cuidados de diálise para os pacientes e o sistema de saúde.

O estudo HiriSCORE identificou clearance de creatinina $< 30 \text{ ml/min/m}^2$ como o fator de risco, por isto será consistente no futuro fazer uma estratégia de tratamento renal do grupo de pacientes de alto risco com clearance de creatinina entre 30 e 10 ml/min/m^2 simultaneamente com o tratamento cirúrgico necessário da DAC.

6.2.3 Lesão do TCE > 50%

A doença do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) é o subconjunto de lesões de maior risco de cardiopatia isquêmica ²¹ e, tradicionalmente, tem sido uma indicação para CRM.¹⁰⁸ Este tipo de lesão é encontrada em 4% a 6% de todos os pacientes submetidos à angiografia coronariana.^{109,110} O prognóstico da DAC principal esquerda é ruim. De fato, a DAC principal esquerda desprotegida apresenta pior prognóstico quando comparada à doença de um, dois ou três vasos, provavelmente por estar frequentemente associada com doença multiarterial grave e uma quantidade extensa de miocárdio comprometido. Na década de 1970, estudos mostraram que, sem revascularização, a sobrevida de pacientes com 50% de estenose principal esquerda é de 66% em 3 anos.¹¹¹ Isso significa que os cirurgiões têm que tratar estes pacientes independente de risco, mas, além disso, alguns estudos falam que a angioplastia pode ser considerada como uma alternativa para CRM.

O estudo LE MANS (Study of Unprotected Left Main Stenting Versus Bypass Surgery) foi o primeiro estudo controlado randomizado que avaliou a eficácia e a segurança da ICP *versus* CRM em pacientes com DAC principal esquerda. LE MANS inscreveu 105 pacientes com DAC principal esquerdo 52 pacientes submetidos à ICP principal esquerda não protegida e 53 foram submetidos à CRM. Houve mais complicações de curto prazo no primeiro mês no grupo da CRM. Em um ano, o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo ICP (3,3%) foi superior ao grupo CRM (0,5%), $p = 0,047$. A sobrevida em um ano foi semelhante nos dois grupos: 98,1% para ICP e 92,5% para CRM ($p = 0,37$).¹¹²

O SYNTAX registrou 1800 pacientes com doença do TCE principal ou comprometimento das 3 artérias coronárias com objetivo de comparar os desfechos pós-operatórios entre ICP e CRM. Esses pacientes foram randomizados para revascularização miocárdica ou ICP com um stent com paclitaxel. Em um ano, a mortalidade foi semelhante entre os dois grupos (4,4% ICP vs. 3,5% CRM, $p = 0,37$) . O desfecho composto de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral também foi semelhante entre os dois grupos (7,6% na ICP) e 7,7% em CRM, $p = 1,00$). A taxa de AVC foi maior no grupo da CRM (2,2% na CRM vs. 0,6% na ICP, $p = 0,003$), enquanto houve uma tendência em direção a taxas mais altas de infarto do miocárdio no grupo da ICP (4,8% na ICP vs. 3,3% na CRM), $p = 0,11$).¹¹³

O estudo randomizado EXCEL (*Evaluation of Xience Everolimus-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) também não mostrou diferença significativa do desfecho composto de mortalidade, infarto do miocárdio ou AVC entre os grupos de pacientes submetidos CRM ou angioplastia com stent farmacológico nos últimos

5 anos. Mas foi reportado, que no grupo de ICP a mortalidade foi maior que no grupo de CRM (13,0% e 9,9% respectivamente, IC 95% 0,2-6,1).¹¹⁴

Assim sendo, o estudo HiriSCORE mostrou que a lesão do TCE > 50% é um fator de risco para cirurgia convencional. As possíveis estratégias de tratamento desses pacientes também precisam ser melhor estudadas.

6.2.4 Doença valvar não tratada

A presença da lesão das válvulas do coração nos pacientes submetidos à CRM isolada mostrou-se como o fator de risco de mortalidade, levando à importância de revisão do conceito do tratamento de lesão valvar nos pacientes com coronariopatias que são submetidos a CRM.

Vários estudos compararam os riscos e benefícios de cirurgias isoladas (CRM ou procedimento valvar) e de combinações delas (CRM com procedimento valvar).

Alguns estudos mostraram aumento da mortalidade perioperatória para um procedimento combinado com CRM e procedimento valvar.^{115,116} Portanto, Borger et al.¹¹⁷ recomendaram essa abordagem combinada apenas para pacientes com baixo risco cirúrgico e CRM isolada para pacientes com alto risco cirúrgico. Por outro lado, existem estudos que não demonstram aumento da mortalidade perioperatória, adicionando procedimento valvar à CRM.¹¹⁸⁻¹²¹

Dessa forma, o conceito de tratamento dos pacientes com coronariopatias combinadas com lesão valvar ainda tem que ser estudado, mas o estudo HiriSCORE mostrou que, na coorte de alto risco, lesão valvar não operada também aumenta possibilidade de morte do paciente após CRM.

6.2.5 Glicemia pré-operatória > 150 mg/dL

Diabetes mellitus é o fator de risco bem conhecido entre os cirurgiões e clínicos de várias áreas médicas, incluindo CCV. Vários escores incluíram essa variável de forma isolada e/ou junto com tratamento com insulina como o fator de predição de mortalidade após cirurgias cardiovasculares.^{3,7,21,35,41,81}

O estudo recente do Mansur et al.¹²² avaliou o impacto do nível de glicemia > 150 mg/dL na sobrevida de 5 anos nos pacientes submetidos CRM, e observou uma mortalidade intra-hospitalar, assim como em 5 anos é significativamente mais alta no grupo com glicose alterada. Apesar disso, os pacientes com glicemia elevada receberam mais dobutamina e permaneceram por mais dias no hospital.

Resumindo, importância de controle metabólico do nível de glicemia não pode ser subestimado.

No estudo HiriSCORE, a variável de DM também foi associada com óbito, mas não mostrou significância na regressão, o que lidou até a hipótese que a presença dessa doença ou tratamento com insulina não responde na questão do estado metabólico atual. Por isso, foi utilizada uma variável contínua relativa com essa doença – o nível de glicose sérica.

6.3 DISCUSSÃO DE VALIDAÇÃO DO ES II E DO STS NA COORTE

HIRISCORE

Anteriormente, não havia estudos em CCV focados no grupo de pacientes de alto risco.

Os dois modelos de predição de risco mais utilizados na área da CCV são STS e ES II. Mas quando esses modelos foram aplicados em vários cenários diferentes, na literatura aparecem resultados bem dissonantes ^{123,124}.

Sergeant et al.¹²⁵ analisaram pacientes submetidos CRM usando ES II. O modelo atingiu 0,83 de capacidade discriminatória, apresentando bom desempenho, mas superestimando o risco de pacientes de baixo risco e subestimando-o no grupo de pacientes de alto risco.

Yamaoka et al.¹²⁶ compararam ES II e STS na mesma amostra. Eles descobriram que ES II tinha maior capacidade preditiva de mortalidade cirúrgica, enquanto o STS superestimou os riscos. No estudo de Yamaoka et al.¹²⁶, no quartil de maior risco, o ES II mostrou excelentes capacidades de calibração e discriminação, que não foram encontradas no nosso estudo.

Shrutka et al.¹²⁷ relataram o poder discriminatório dos sistemas de avaliação em pacientes com ECMO após CCV, que com certeza pode ser caracterizada como grupo de alto risco, os modelos STS e ES II apresentaram baixo poder discriminatório nesta coorte.

A primeira validação brasileira do ES II realizada no InCor ¹²⁸ mostrou resultados semelhantes com resultados do HiriSCORE. Nessa validação, o

ES II mostrou baixa calibração e risco subestimado em pacientes de alto e baixo risco no Brasil.

Seguindo essa tendência, como a maioria dos pesquisadores, e tentando comparar a eficácia da previsão de risco, avaliamos a eficácia do ES II e STS usando o banco de dados HiriSCORE. A mortalidade esperada no grupo de CRM com alto risco, obtida pelo STS foi de 2,0% e a obtida pelo ES II foi de 6,6%. A mortalidade observada foi de 13,3%. Portanto, as flutuações na mortalidade esperada por ES II foram três vezes maiores que no STS. Isso é evidenciado pelo gráfico plotado da curva CL, onde o valor da ES II foi de 6,66 e o STS foi de 11,38. Em outras palavras, o STS subestima a mortalidade real de pacientes de alto risco ainda mais que o ES II. No geral, nossos dados mostram que, devido à discriminação, o ES II teve uma curva ROC de 0,50 e STS de 0,67, ambos estão abaixo dos valores da borda. Embora o uso de STS ainda seja altamente recomendado para CRM ¹⁰⁸, nossos resultados não são consistentes com seu uso no caso de pacientes de alto risco.

A acurácia de predição do modelo HiriSCORE depende de vários fatores não clínicos e, além disso, com tempo pode perder sua precisão.¹²⁹ Os métodos de atualização do modelo de predição de risco HiriSCORE passo-a-passo estão descritos abaixo.

6.4 ATUALIZAÇÃO DO MODELO DE PREDIÇÃO DE RISCO A UMA NOVA CONFIGURAÇÃO

Um modelo de predição de risco como HiriSCORE fornece previsões válidas de resultado para pacientes individuais em outro ambiente que não no local em que o modelo foi desenvolvido, por exemplo, a diferença de tempo e instituição. A validade das previsões pode ser avaliada comparando os resultados observados e preditos quando os dados empíricos dessa configuração estão disponíveis. A detecção de problemas de calibração nos grandes estudos deve ter prioridade máxima, pois a calibração incorreta pode causar sistematicamente decisões erradas no modelo (benefício líquido negativo). Obviamente, podemos posteriormente tentar atualizar o modelo para melhorar as previsões para futuros pacientes a partir do novo cenário. Em seguida, foram descritas as técnicas mais modernas de atualização do HiriSCORE para os outros hospitais que não participaram no nosso estudo.

6.5 ATUALIZAÇÃO DO MODELO DE RISCO BASEADO NO MÉTODO BAYESIANO

O tipo de atualização aplicada ao método Bayesiano assume baixa heterogeneidade entre as amostras de desenvolvimento e validação.¹³⁰ Utilizamos a heterogeneidade estimada para obter previsões bayesianas de coeficientes atualizados. A seguinte fórmula padrão permite calcular a interceptação atualizada:

$$\alpha = \frac{\mu t^2}{(t^2 + \delta_{est}^2) \cdot (\alpha_{est} - \mu)}$$

onde, μ representa a estimativa da média geral, t^2 é a variação entre as configurações de desenvolvimento e validação ("heterogeneidade"), δ_{est}^2 é a interceptação estimada e α_{est} é a estimativa de variação na amostra.

No nosso caso, a heterogeneidade foi alta, resultando em que os coeficientes serão hipo- ou hiperestimados mais de 4 vezes comparando-os com coeficientes originais.⁹³

6.6 ABORDAGENS PARA ATUALIZAÇÃO MAIS ABRANGENTES

O modelo possui apenas dois parâmetros livres, os quais são interceptão simbolizada por α e inclinação da calibração representada por β_{geral} . Um método simples de atualização concentra-se na recalibração, permitindo que o modelo atualizado tenha uma nova interceptão e novos coeficientes de regressão resultantes da multiplicação dos coeficientes originais e inclinação da calibração β_{geral} . Esse procedimento de recalibração foi seguido para a atualização do ES II no contexto de ajuste de risco e previsão.^{131,132}

Consideramos adicionalmente métodos de atualização mais abrangentes (“revisão do modelo”) para re-estimativa dos coeficientes de regressão das variáveis preditoras e também levamos em conta covariáveis para inclusão do modelo (“extensão do modelo”) de acordo com a terminologia proposta por van Houwelingen).¹³³

Consideramos 8 procedimentos de atualização para previsões de resultados binários (Tabela 6). O primeiro procedimento envolve a aplicação do modelo de previsão nos dados da amostra sem nenhuma modificação.

Tabela 6 – Procedimentos de atualização de modelos de predição de risco

PROCEDIMENTOS DE ATUALIZAÇÃO	NOTAÇÃO
Sem atualização	
1. Aplicação do modelo de previsão	
Recalibração	
2. Atualização da interceptação	A
3. Recalibração de interceptação e inclinação	$\alpha + \beta_{\text{geral}}$
Revisão do modelo	
4. Recalibração e re-estimativa seletiva	$\alpha + \beta_{\text{geral}} + \gamma_{1..n p \leq 0.05}$
5. Re-estimativa	$\alpha + \beta_{1..n}$
Extensão do modelo	
6. Recalibração e re-estimativa seletiva e extensão seletiva	$\alpha + \beta_{\text{geral}} + \gamma_{1..n p \leq 0.05} + \beta_{(n+1)..2n p \leq 0.05}$
7. Recalibração e extensão seletiva	$\alpha + \beta_{1..n} + \beta_{(n+1)..2n p \leq 0.05}$
8. Re-estimativa e extensão	$\alpha + \beta_{1..2n}$

6.7 RECALIBRAÇÃO

A recalibração é simples quando se trata do segundo e terceiro procedimentos. No segundo procedimento, a atualização da interceptação α e utilizada para corrigir a “calibração geral” fazendo com que a probabilidade média prevista torne-se igual à taxa geral de eventos observada usando a seguinte expressão:

$$lp_2 = \alpha_{\text{novo}} + lp_1$$

Aqui, podemos ajustar um modelo de regressão logística na amostra de validação com o interceptação α como o único parâmetro livre e o preditor linear lp_1 como uma variável de deslocamento (ou seja, a inclinação é fixa na unidade).

No terceiro procedimento, atualizamos a interceptação α e a inclinação geral da calibração β , ajustando um modelo de regressão logística na amostra de validação com lp_1 como a única covariável através da equação:

$$lp_3 = \alpha_{\text{novo}} + \beta_{\text{geral}} \cdot lp_1$$

O modelo recalibrado incluirá as mesmas variáveis que o modelo original, mas com diferentes valores de preditores. Quando o objetivo for encontrar novos fatores relacionados à mortalidade, a recalibração será somente um dos primeiros passos.

6.8 REVISÃO DO MODELO

Usamos o quarto e quinto procedimento para re-estimar os demais parâmetros no modelo, denominados parâmetros de “revisão do modelo”. O quarto procedimento têm duas etapas, na primeira executamos o terceiro procedimento e, na segunda, testamos se os preditores têm claro e diferente efeito na amostra de validação. A seguir, realizamos testes de razão de verossimilhança de extensões de modelo de maneira progressiva, considerando primeiro o preditor com a maior diferença. Podemos estender o modelo revisado até que todas as diferenças nos efeitos preditivos atinjam a probabilidade $p > 0,05$ para cada preditor. O máximo de sete preditores poderiam ser selecionados, uma vez que β_{geral} foi incluído no modelo permanente. Portanto, o número de parâmetros estimados poderá variar entre dois e nove e o preditor linear será expresso pela seguinte equação:

$$lp_4 = \alpha_{novo} + \beta_{geral} \cdot lp_1 + \gamma_{1..n|p \leq 0.05} \cdot X_{1..n|p \leq 0.05}$$

γ_i indica o desvio do coeficiente recalibrado calculado por:

$$\gamma_i = \beta_i - \beta_{geral} \cdot lp_1$$

Estimamos γ_i com um modelo de regressão logística na amostra de validação com o preditor linear lp_3 recalibrado como uma variável de deslocamento (ou seja, a inclinação é fixa na unidade).

O quinto procedimento permite ajustarmos o modelo preditivo 8 nos dados de validação pela seguinte expressão:

$$lp_5 = \alpha_{\text{nov}} + \beta_{\text{nov}} \cdot X_{1..n}$$

onde, α_{nov} e β_{nov} indicam a interceptação dos n coeficientes da regressão na amostra de validação. Observe que o quarto procedimento fica entre o terceiro e quinto procedimentos. Assim, se a seleção de γ_i for extremamente rigorosa (ou seja, $p = 0$), o quarto procedimento será igual ao terceiro procedimento (nenhum coeficiente individual será reestimado). Por outro lado, se a seleção for extremamente liberal ($p = 1$), o quarto procedimento será igual ao quinto procedimento (todos os coeficientes individuais serão reestimados). Por isso, simbolizamos o quarto procedimento de recalibração e reestimativa seletiva.

6.9 EXTENSÃO DO MODELO

O sexto, sétimo e oitavo procedimentos consideram preditores adicionais e, portanto, são denominados procedimentos de “extensão de modelo”. O sexto procedimento é uma variante do quarto procedimento que aplicamos para recalibrar o modelo original.¹³⁴ Nesse caso, usa-se a seguinte expressão:

$$lp_6 = \alpha_{\text{novo}} + \beta_{\text{geral}} \cdot lp_1 + \gamma_{1..n|p \leq 0.05} \cdot X_{1..n|p \leq 0.05} + \\ + \gamma_{n+1..2n|p \leq 0.005} \cdot X_{n+1..2n|p \leq 0.005}$$

onde, n representa a seleção de no máximo 15 dos 16 preditores.

O sétimo procedimento é uma variante do quinto procedimento, onde reestimamos o modelo original e estendemos seletivamente o modelo com mais preditores X de 9..16, os quais têm efeitos preditivos estatisticamente significativos na amostra de validação. Para isso, usamos a equação:

$$lp_7 = \alpha_{\text{novo}} + \beta_{\text{novo}} \cdot X_{1..n} + \gamma_{n+1..2n|p \leq 0.05} \cdot X_{9..16|p \leq 0.05}$$

Com o oitavo procedimento ajustamos o seguinte modelo:

$$lp_8 = \alpha_{\text{novo}} + \beta_{\text{novo}} \cdot X_{1..2n}$$

6.10 LIMITAÇÕES

A amostra deste estudo foi heterogênea quanto às características pré-operatórias, tornando de certa forma, uma análise complexa, entretanto, em um estudo multicêntrico estas discrepâncias tendem a ser ajustadas com o aumento amostral. A análise de diferença entre as 8 instituições também demonstrou heterogeneidade, assim como para os diferentes tipos de procedimento cirúrgico. Este estudo teve a finalidade de elaborar um escore para pacientes de alto risco e, a amostra foi recrutada pelo escore de risco para mortalidade ES II. Contudo, mesmo com pacientes selecionados pelo ES II a remodelagem dos dados em pacientes de alto risco deu origem a um modelo com melhor calibração e discriminação, o HiriSCORE.

Outra limitação é que maioria dos centros não conseguiram providenciar o seguimento dos pacientes em 30 dias e reportaram somente a mortalidade até a alta hospitalar.

7 CONCLUSÃO

O escore de risco HiriSCORE para predição de mortalidade intra-hospitalar para pacientes submetidos CRM com alto risco de mortalidade foi elaborado e incluiu 5 variáveis perioperatórias: IMC > 30 kg/m², clearance de creatinina < 30 ml/min/m², lesão do TCE > 50%, lesão de válvulas cardíacas, glicemia pré-operatória > 150 mg/dL.

O modelo HiriSCORE na coorte de CRM de alto risco foi validado em relação aos modelos ES II e STS. Quanto à discriminação mostrou uma maior capacidade de identificação dos pacientes graves do que os modelos ES II e STS se apresentando como o modelo mais acurado. Além disso, mostrou uma maior capacidade de calibração dos pacientes graves do que os modelos ES II e STS, se apresentando como o melhor modelo nesta análise.

Anexo I

INÍCIO DO GUIA

Caros colegas!

Iniciamos com sucesso o Projeto HiriSCORE, que visa criar o HiriSCORE para prever o risco de mortalidade em pacientes de alto risco submetidos a procedimentos de cirurgia cardiovascular, além de avaliar o desempenho do HiriSCORE com os escores EuroSCORE II e STS para prever a mortalidade em pacientes considerados altos arriscar e avaliar o impacto dos períodos pré, intra e pós-operatório na morbimortalidade de pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardiovascular.

Lembramos que, para nossa pesquisa, devem ser realizados pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular, como cirurgia de revascularização do miocárdio (também procedimentos híbridos, mínimo invasivo, etc.), cirurgias de válvula cardíaca (também TAVI, Mitral Clip, etc.), operações na aorta e válvula ou CRM e variações desses procedimentos, independentemente dos resultados da operação ou tratamento. As cirurgias devem ser realizadas no momento de nossa pesquisa. O risco de mortalidade desses pacientes deve ser acima de 5% no EuroSCORE II ou STS.

Antes de tudo, nossos colegas que inserirão os dados do paciente enviarão um e-mail com uma solicitação de conta na plataforma REDCap (Olá, meu nome é Dr (nome), participarei do projeto HiriSCORE e preciso para criar uma conta no REDCap). Envie para esses dois endereços: goncharovmaxim86@gmail.com e redcap.neti@hc.fm.usp.br.

Depois de receber uma carta no seu endereço de e-mail de "robalo.servidor", que o guia para a plataforma REDCap, se você clicar no link desta carta. Depois será sugerido automaticamente para criar sua própria senha.

PRESTE ATENÇÃO: Se você não conseguiu encontrar esta carta, ela pode estar no seu SPAM.

Como começar:

1. Primeiro, clique em "Meus projetos" na parte superior da tela, depois que o projeto HiriSCORE aparecer abaixo (Figura 6). Clique.



Figura 6. Orientação aos participantes do estudo HiriSCORE de como utilizar a plataforma online REDCap (parte 1)

2. Você encontra Adicionar / Editar registros no lado esquerdo da tela. Após o clique, você terá duas opções principais: Digite um ID novo ou existente ou

Escolha um ID existente (Figura 7). Coloque um novo ID de um paciente para começar a inserir seus dados ou escolha um ID existente para adicionar ou corrigir os dados existentes.

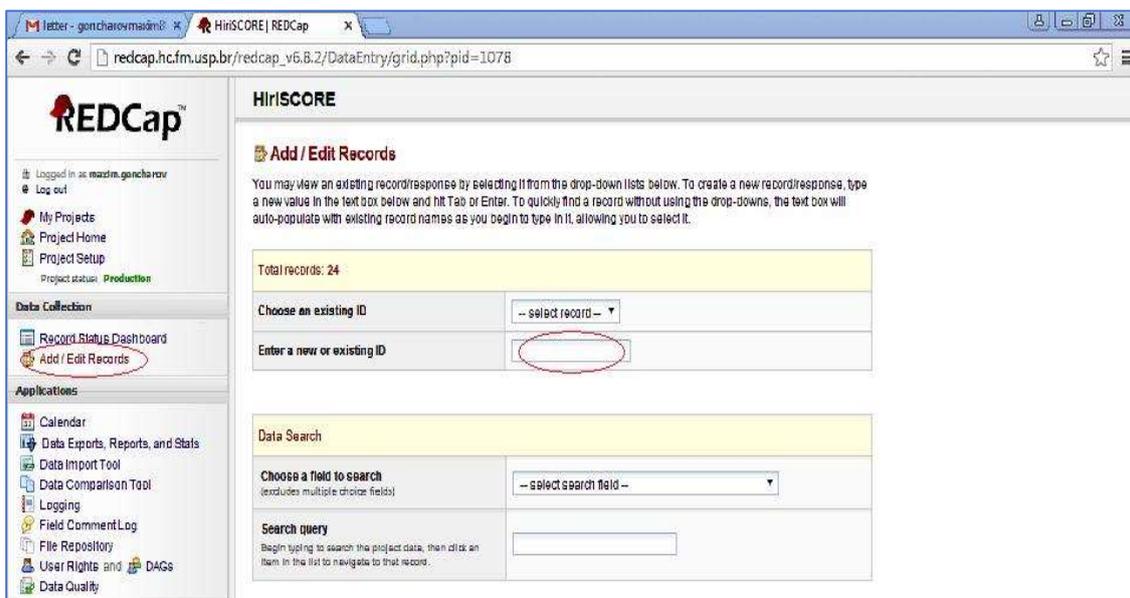


Figura 7. Orientação aos participantes do estudo HiriSCORE de como utilizar a plataforma online REDCap (parte 2)

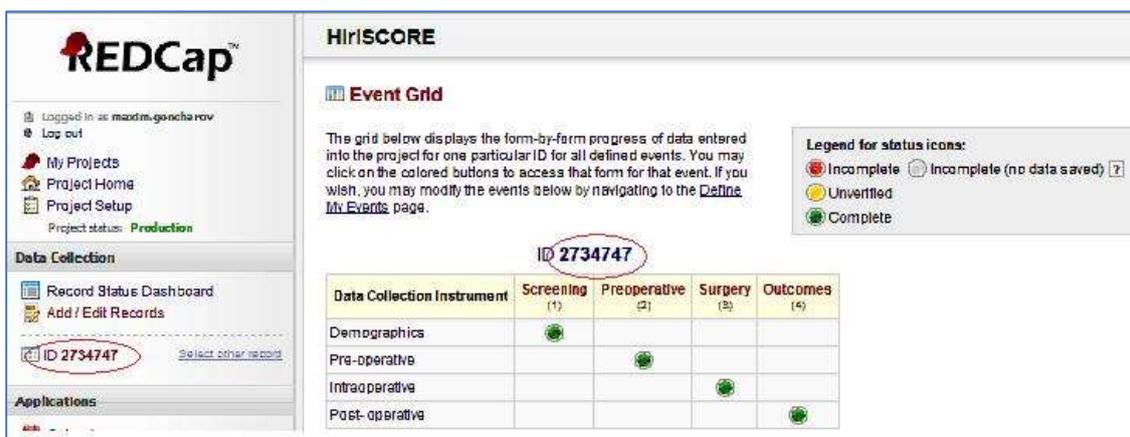


Figura 8. Orientação aos participantes do estudo HiriSCORE de como utilizar a plataforma online REDCap (parte 3)

3. Em seguida, você verá uma tabela do Instrumento de Coleta de Dados. Você pode ver o ID com o qual está trabalhando no lado esquerdo da tela e acima da tabela (Figura 8). Para começar a inserir dados, clique no círculo em frente à área que você precisa (na figura todos os círculos estão verdes no momento).

4. Inserir dados do paciente.

5. Depois de concluir seu trabalho com cada instrumento de coleta de dados, você deve marcá-los no final da lista como Não verificado. Se você inserir dados no futuro (por exemplo, o status de um paciente em 30 dias), marque-o como Incompleto.

6. Clique em Salvar registro para salvar e retornar ao instrumento de coleta de dados ou em Salvar e continuar para salvar e permanecer na mesma página.

Enquanto trabalhava no REDCap:

- Toda a informação deve ser inserida em inglês.
- O número de identificação do paciente (ID) deve ser um código de histórico médico ou um número de série e um código de hospital. Exemplo: ICor123456 (Instituto de Coração São Paulo) ou FWH10 (Hospital Fuwai).
- Para inserir números fracionários, use “.”, mas não “,”.
- Todos os dados do projeto devem ser inseridos nas unidades de medida necessárias.

Obrigado.

Fim do guia.

Anexo II

CARACTERISTICA DA AMOSTRA TOTAL

Variáveis	Total (n = 19.786)		IC 95%
	n	%	
Idade (anos)	59,2 ± 11,7		59,0 - 59,3
IMC kg/m²	25,1 ± 4,0		25,1 - 25,2
PSAP (mmHg)	25,7 ± 11,5		25,5 - 25,8
FEVE (%)	60,8 ± 8,7		60,6 - 60,9
Glicose (mg/dL)	110,1 ± 40,9		109,6 - 110,7
Creatinina (mg/dL)	1,00 ± 0,62		0,99 - 1,01
ES II	1,83 ± 2,40		1,80 - 1,86
Sexo (masculino)	13.032	65,86	0,65 - 0,67
Hipertensão	11.073	55,96	0,55 - 0,57
Doença arterial periferica	528	2,67	0,02 - 0,03
Diálise	140	0,71	0,006 - 0,008
Doença cerebrovascular	1.035	5,23	0,05 - 0,06
Insuficiência cardíaca	1.067	5,39	0,05 - 0,06
BIA preoperatório	156	0,79	0,007 - 0,009
Hipertensão pulmonar	6.894	34,84	0,34 - 0,36
Diabetes méllitus	4.513	22,81	0,22 - 0,23
Insulino dependente	1.571	7,94	0,065 - 0,083
DPOC	430	2,17	0,019 - 0,024

Fibrilação atrial:	950	4,8	
Paroxística/ Persistente	768	3,9	0,03 - 0,05
Continua/ Permanente	182	0,9	0,12 - 0,16
Endocardite ativa	191	1,0	0,008 - 0,010
PCI prévia	899	4,5	0,04 - 0,05
CRM prévia	63	0,3	0,004 - 0,006
Cirurgia valvar prévia	502	2,5	0,025 - 0,029
CRM+valvar prévia	30	0,2	-
IAM prévio	4.263	21,5	0,21 - 0,22
Doença das coronárias	14.626	73,9	0,73 - 0,75
Triarterial	4.545	23	0,22 - 0,24
TCE	2.109	10,7	0,10 - 0,11
NYHA I	3.009	15,2	
NYHA II	7.241	36,6	2,18 - 2,21
NYHA III	6.293	31,8	
NYHA IV	663	3,4	
CCS 4	4.848	24,5	0,24 - 0,25
Doença valvar	5.579	28,2	0,28 - 0,29
Lesão aórtica:			
Baixa	365	1,8	0,017 - 0,020
Leve	1.437	7,3	0,069 - 0,076
Moderada	1.424	7,2	0,068 - 0,076
Severa	425	2,1	0,019 - 0,024
Baixa	510	2,6	0,024 - 0,028

Leve	2.028	10,2	0,098 - 0,110
Moderada	1.868	9,4	0,090 - 0,099
Severa	592	3,0	0,028 - 0,032
Lesão tricúspide:			
Baixa	620	3,1	0,029 - 0,034
Leve	1.649	8,3	0,079 - 0,087
Moderada	1.163	5,9	0,056 - 0,062
Severa	215	1,1	0,009 - 0,012
Status urgência	6.632	33,5	0,330 - 0,340
Status emergencia/salvamento	49	0,2	*
CRM isolada	11.692	59,1	0,580 - 0,600
CRM+valva	621	3,1	0,029 - 0,034
Cirurgia valvar	5.573	28,2	0,280 - 0,290
Outros procedimentos	1.899	9,6	*
Procedimento na valva aórtica	3.574	18,1	*
Procedimento na valva mitral	4.959	25,1	*
Procedimento na valva tricúspide	2.715	13,7	*
Plastia valvar isolada	1.429	7,22	*
Troca (isolada ou junto com plastia)	5.572	28,16	*
Óbito	394	1,99	0,018 - 0,022

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miyata H, Motomura N, Tsukihara H, Takamoto S. Risk models including high-risk cardiovascular procedures: clinical predictors of mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May;39(5):667-74.
2. Edwards FH, Albus RA, Zajtchuk R, Graeber GM, Barry M. A quality assurance model of operative mortality in coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*. 1989 May;47(5):646-9.
3. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989 Jun;79(6 Pt 2):3-12.
4. Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000 Mar;69(3):823-8.
5. Roques F, Gabrielle F, Michel P, De Vincentiis C, Baudet M. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995 Aug;9(8):433-9.
6. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD, and the Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation*. 1995 Feb;91(3):677-84.
7. Hannan EL, Kilburn H, O'Donnell JF, Lukacik G, Shields EP. Adult open heart surgery in New York state. An analysis of risk factors and hospital

- mortality rates. *JAMA*. 1990 Dec;264(21):2768-74.
8. Edwards FH, Grover FL, Shroyer LW, Schwartz M, Bero J. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg*. 1997 Mar;63(3):903-8.
 9. Zhang B, Sun H, Hu S, Xu J, Wang W, Song Y, et al. Predictive value of different scoring systems for early postoperative mortality in patients with a second coronary artery bypass grafting. *J Chin Med*. 2014;127(4):614-7.
 10. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Myers W, Mudd JG, Coggin J, et al. Multivariate discriminant analysis of the clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Dec;80(6):876-87.
 11. Durand E, Borz B, Godin M, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after trans-catheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2013 Mar;111(6):891-7.
 12. Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, et al. The Society of Thoracic Surgeons 30-day predicted risk of mortality score also predicts long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jan;93(1):26-35.
 13. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jul;16(1):9-13.

14. Kunt AG, Kurtcephe M, Hidiroglu M, Cetin L, Kucuker A, Bakuy V, et al. Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 May;16(5): 625-9.
15. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*. 1993 Nov;270(20):2478-86.
16. Adrie C, Francais A, Alvarez-Gonzalez A, Mounier R, Azoulay E, Zahar JR, et al. Model for predicting short-term mortality of severe sepsis. *Crit Care*. 2009 May;13(3):R72. Available from: <http://ccforum.com/content/13/3/R72> doi:10.1186/cc7881.
17. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies*. Berlin: Springer-Verlag; 2001. 572 p.
18. Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ, Bhabra M, Pagano D, McAllister K, et al. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jun;43(6):1146-52.
19. Hickey GL, Grant SW, Caiado C, Kendall S, Dunning J, Poullis M, et al. Dynamic prediction modeling approaches for cardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):649-58.
20. Siontis GCM, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JPA. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic

- discrimination. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jan;68(1):25-34.
21. Loop FD, Berrettoni JN, Pichard A, Siegel W, Razavi M, Effler DB. Selection of the candidate for myocardial revascularization: a profile of high risk based on multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Jan;69(1):40-51.
 22. Paiement B, Pelletier C, Dyrda I, Maillé JG, Boulanger M, Taillefer J, et al. A simple classification of the risk in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1983 Jan;30(1):61-8.
 23. Tremblay NA, Hardy JF, Perrault J, Carrier M. A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade. *Can J Anaesth*. 1993 Feb;40(2):103-11.
 24. Health Care Financing Administration. Medicare Hospital Mortality Information 1986. Washington, DC: US Government Printing Office; 1987. 970 p. (HCFA publication No. 01-002).
 25. Kouchoukos NT, Ebert PA, Grover FL, Lindesmith GG. Report of the Ad Hoc Committee on risk factors for coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 1988 Mar;45(3):348-9.
 26. Edwards FH, Albus RA, Zajtchuk R, Graeber GM, Barry MJ, Rumisek JD, et al. Use of a Bayesian statistical model for risk assessment in coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*. 1988 Apr;45(4):437-40.
 27. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983 Nov; 68:939-50.

28. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score. *JAMA*. 1992 May;267(17):2344-8.
29. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*. 1992 Jun;85(6):2110-8.
30. Nashef SAM, Carey F, Silcock MM, Oommen PK, Levy RD, Jones MT. Risk stratification for open heart surgery: trial of the Parsonnet system in a British hospital. *BMJ*. 1992 Oct;305:1066-7.
31. Turnan KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery: a model for preoperative risk assessment. *Chest*. 1992 Jul;102(1):36-44.
32. Grover FL, Johnson RR, Shroyer LW, Marshall G, Hammermeister KE. The veterans affairs continuous improvement in cardiac surgery study. *Ann Thorac Surg*. 1994 Dec;58(6):1845-51.
33. Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B, Pepper JR, MChir JR. Difficulties in predicting outcomes in cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 1995 Nov;23(11):1843-50.
34. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. Clinical usefulness of risk-stratified outcome analysis in cardiac surgery in New Jersey. *Ann Thorac Surg*. 1996

- Feb;61:S8-11.
35. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov;28(5):1147-53.
 36. Pons JMV, Granados A, Espinas JA, Borrás JM, Martín I, Moreno V. Assessing open heart surgery mortality in Catalonia (Spain) through a predictive risk model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Mar;11(3):415-23.
 37. Gabrielle F, Roques F, Michel P, Bernard A, de Vicentis C, Roques X, et al. Is the Parsonnet score a good predictive score of mortality in adult cardiac surgery: assessment by a French multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Mar;11(3):406-14.
 38. Martínez-Alario J, Tuesta ID, Plasencia E, Santana M, Mora ML. Mortality prediction in cardiac surgery patients: comparative performance of Parsonnet and general severity systems. *Circulation*. 1999 May;99(18):2378-82.
 39. Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régnier, Mehlhorn U, Südkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Apr;17(4):400-6.
 40. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Nov;20(5):961-6.

41. Nashef SAM, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Jul; 22(1):101-5.
42. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003 May;24(9):882-3.
43. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lührs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg.* 2004 Apr; 77(4):1235-9.
44. Syed AU, Fawzy H, Farag A, Nemlander A. Predictive value of EuroSCORE and parsonnet scoring in Saudi population. *Heart Lung Circ.* 2004 Dec;13(4):384-8.
45. Chen CC, Wang CC, Hsieh SR, Tsai HW, Wei HJ, Chang Y. Application of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in coronary bypass surgery for Taiwanese. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004 Dec;3(4):562-5.
46. Nowicki ER, Birkmeyer NJO, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):1966-77.
47. Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation.*

- 2005 Jul;112(2):224-31.
48. Shanmugam G, West M, Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005 Aug;4(4):299-303.
49. Jin R, Grunkemeier GL, for the Providence Health System Cardiovascular Study Group. Additive vs. logistic risk models for cardiac surgery mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Aug;28(2):240-3.
50. Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Arcà M, Fusco D, Rosato S, Greco D. on behalf of the research group of the Italian CABG Outcome Study. The Italian CABG Outcome Study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jan;29(1):56-62.
51. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of CAD. *EuroIntervention*. 2005 Aug;1(2):219-27.
52. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, et al. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb;47(3):661-8.
53. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lührs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(7):867-74.
54. Berman M, Stamler A, Sahar G, Georghiou GP, Sharoni E, Brauner R, et

- al. Validation of the 2000 Bernstein-Parsonnet score versus the EuroSCORE as a prognostic tool in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2):537-41.
55. Moraes F, Duarte C, Cardoso E, Tenório E, Pereira V, Lampreia D, Wanderley J, Moraes CR. Assessment of the EuroSCORE as a predictor for mortality in myocardial revascularization surgery at the Heart Institute of Pernambuco. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2006 Jan-Mar;21(1):29-34.
56. Yap CH, Reid C, Yii M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Apr;29(4):441-6.
57. Ribeiro ALP, Gagliardi SPL, Nogueira JLS, Silveira LM, Colosimo EA, Nascimento CAL. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000- 2003. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Apr;131(4):907-9.
58. Ivanov J, Borger MA, Rao V, David TE. The Toronto Risk Score for adverse events following cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2006 Mar;22(3):221-7.
59. Zheng Z, Zhou Y, Gao HW, Hu SS. Prediction value for operative mortality of four different coronary artery bypass graft risk stratification models in Chinese patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006 Jun;34(6):504-7.
60. De Varennes B, Lachapelle K, Cecere R, Ergina P, Shum-Tim D, Tchervenkov C, et al. Application of the Parsonnet scoring system for a Canadian cardiac surgery program. *Can J Cardiol*. 2007 Nov;23(13):1061-5.

61. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):921-9.
62. Antunes PE, Eugenio L, de Oliveira JF, Antunes MJ. Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Aug;6(4):437-41.
63. Au WK, Sun MP, Lam KT, Cheng LC, Chiu SW, Das SR. Mortality prediction in adult cardiac surgery patients: comparison of two risk stratification models. *Hong Kong Med J*. 2007 Aug;13(4):293-7.
64. Gomes RV, Tura B, Mendonça Filho HT, Almeida Campos LA, Rouge A, Matos Nogueira PM, et al. A first postoperative day predictive score of mortality for cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jun;13(3):159-64.
65. Campagnucci VP, Pinto e Silva AM, Pereira WL, Chamlian EG, Gandra SM, Rivetti LA. EuroSCORE and the patients undergoing coronary bypass surgery at Santa Casa de São Paulo. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008 Apr-Jun;23(2):262-7.
66. D'Errigo P, Seccareccia F, Rosato S, Manno V, Badoni G, Fusco D, Perucci CA, the Research Group of the Italian CABG Outcome Project. Comparison between an empirically derived model and the EuroScore system in the evaluation of hospital performance: the example of the Italian CABG Outcome Project. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Mar;33(3):325-33.

67. Lafuente S, Trilla A, Bruni L, Gonzalez R, Bertrán MJ, Pomar JL, et al. Validation of the EuroSCORE probabilistic model in patients undergoing coronary bypass grafting. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun;61(6):589-94.
68. Zheng Z, Li Y, Zhang S, Hu S, on behalf of the Chinese CABG Registry Study. The Chinese coronary artery bypass grafting registry study: how well does the EuroSCORE predict operative risk for Chinese population? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Jan;35(1):54-8.
69. Ranucci M, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Accuracy, calibration and clinical performance of the EuroSCORE: can we reduce the number of variables? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Mar;37(3):724-9.
70. Reid C, Billah B, Dinh D, Smith J, Skillington P, Yii M, et al. An Australian risk prediction model for 30-day mortality after isolated coronary artery bypass: the AusSCORE. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Oct;138(4):904-10.
71. Holinski S, Jessen S, Neumann K, Konertz W. Predictive Power and Implication of EuroSCORE, EuroSCORE II and STS Score for Isolated Repeated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;21(3):242-6.
72. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavalotti L, Kassem S, Loardi C, et al. EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2010 Mar;89(3):787-93.
73. Carvalho MR, Souza e Silva NA, Klein CH, Oliveira GM. Applications of the EuroSCORE in coronary artery bypass surgery in public hospitals in Rio de

- Janeiro, Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010 Apr-Jun;25(2):209-17.
74. Contreras AE, Ferrero Guadagnoli A, Brenna EJ, Pogonza P, Coppa LA, Paladini G, et al. EuroSCORE system validation for cardiac surgery in Cordoba city. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2010;67(3):104-7.
75. Billah B, Reid CM, Shardey GC, Smith JA. A preoperative risk prediction model for 30-day mortality following cardiac surgery in an Australian cohort. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May;37(5):1086-92.
76. Malik M, Chauhan S, Malik V, Gharde P, Kiran U, Pandey RM. Is EuroSCORE applicable to Indian patients undergoing cardiac surgery? *Ann Card Anaesth*. 2010 Sep-Dec;13(3):241-5.
77. Shih HH, Kang PL, Pan JY, Wu TH, Wu CT, Lin CY, et al. Performance of European system for cardiac operative risk evaluation in Veterans General Hospital Kaohsiung cardiac surgery. *J Chin Med Assoc*. 2011 Mar;74(3):115-20.
78. Mejía OA, Lisboa LA, Puig LB, Dias RR, Dallan LA, Pomerantzeff PM, et al. The 2000 Bernstein-Parsonnet score and EuroSCORE are similar in predicting mortality at the Heart Institute, USP. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Jan-Mar;26(1):1-6.
79. Berg KS, Stenseth R, Pleym H, Wahba A, Videm V. Mortality risk prediction in cardiac surgery: comparing a novel model with the EuroSCORE. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar;55(3):313-21.
80. Qadir I, Perveen S, Furnaz S, Shahabuddin S, Sharif H. Risk stratification

- analysis of operative mortality in isolated coronary artery bypass graft patients in Pakistan: comparison between additive and logistic EuroSCORE models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Aug;13(2):137-41.
81. Nashef SAM, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734-44.
82. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013 Feb;381(9867):639-50.
83. Zheng Z, Zhang L, Li X, Hu S, Chinese CABG Registry Study. SinoSCORE: a logistically derived additive prediction model for post-coronary artery bypass grafting in-hospital mortality in a Chinese population. *Front Med*. 2013 Dec;7(4):477-85.
84. Bai Y, Wang L, Guo Z, Chen Q, Jiang N, Dai J, et al. Performance of EuroSCORE II and SinoSCORE in Chinese patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Nov;23(5):733-9.
85. Kilic A, Goyal A, Miller JK, Gjekmarkaj E, Tam WL, Gleason TG, et al. Predictive utility of a machine learning algorithm in estimating mortality risk in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019 Nov 7. pii: S0003-4975(19)31620-0. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.049.

86. Nicholson Price II W. Black-box Medicine. *Harv J Law Technol.* 2015 Spring;28(2):419-67.
87. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland Jr JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: part 1 – background, design, considerations, and model development. *Ann Thorac Surg.* 2018 May; 105(5):1419-28.
88. Goncharov MD, Mejia OAV, Arthur C, Orlandi B, Sousa A, Atik F, et al. Performance of STS and EuroSCORE II in the high-risk patients for coronary artery bypass grafting: the HiriSCORE model. *Eur J Cardiothorac Surg*, forthcoming.
89. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. *EuroSCORE interactive calculator*. Available from: <http://www.euroscore.org/calc.html> [Accessed 20th December 2019].
90. Greenland S. Methods for epidemiologic analyses of multiple exposures: a review and comparative study of maximum-likelihood, preliminary-testing, and empirical-Bayes regression. *Stat Med.* 1993 Apr;12(8):717-36.
91. Shahian DM, Normand SL. Comparison of "risk-adjusted" hospital outcomes. *Circulation.* 2008 Apr;117(15):1955-63.
92. Ganju KK, Pavlou PA, Banker R. Does information and communication technology lead to the well-being of nations? A country-level empirical investigation. *MIS Q.* 2016 June;40(2):417-30.
93. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017

- ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep;38(36):2739-91.
94. Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases. Cardiovascular surgery: outcomes 2015. Beijing, P.R.China; 2016. 51 p.
95. Wang S, Lv S, Guan Y, Gao G, Li J, Hei F, et al. Cardiopulmonary bypass techniques and clinical outcomes in Beijing Fuwai Hospital: a brief clinical review. *ASAIO J*. 2011 Sep-Oct;57(5):414-20.
96. Bittar OJNV. Hospitais de Ensino no Estado de São Paulo. Paper presented at: VI Seminário de avaliação de desempenho nos hospitais de ensino do estado de São Paulo; 2019 Oct 24; São Paulo.
97. Ranucci M, Cazzaniga A, Soro G, Morricone L, Enrini R, Caviezel F. Obesity and coronary artery surgery, *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999 Jun;13(3):280-4.
98. Allama A, Ibrahim I, Abdallah A, Ashraf S, Youhana A, Kumar P, et al. Effect of body mass index on early clinical outcomes after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014 Jul;22(6):667-73.
99. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Ng HK, Grayburn P. Categorizing BMI may lead to biased results in studies investigating in-hospital mortality after isolated CABG. *J Clin Epidemiol*. 2007 Nov;60(11):1132-9.
100. Filardo G, Pollock BD, Edgerton J. Categorizing body mass index biases assessment of the association with post-coronary artery bypass graft mortality. *Eur J of Cardiothorac Surg*. 2017 Nov;52(5):924-9.

101. Ghani AA, Al Nasar M, Al Shawaf E, Vislocky I. Impact of mild renal impairment on early postoperative mortality after open cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Nov;21(6):1081-7.
102. Volkmann MA, Behr PE, Burmeister JE, Consoni PR, Kalil RA, Prates PR, et al. Hidden renal dysfunction causes increased in-hospital mortality risk after coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011 Jul-Sep;26(3):319-25.
103. Arthur CPS, Mejia OAV, Osternack D, Nakazone MA, Goncharov M, Lisboa LAF, et al. Do we need to personalize renal function assessment in the stratification of patients undergoing cardiac surgery? *Arq Bras Cardiol.* 2017 Oct;109(4):290-8.
104. Ranchordas S, Madeira M, Pereira T, Branco P, Gaspar A, Marques M, et al. Cardiac surgery in patients with dialysis-dependent end stage renal failure: single centre experience. *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc.* 2019 Jul-Sep;26(3):199-204.
105. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(3, 2 Suppl):67-136.
106. National Kidney Foundation. *2006 updates. Clinical practice guidelines and recommendations: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access.* New York, NY: National Kidney Foundation; 2006. 410 p.
107. Abra G, Kurella Tamura M. Timing of initiation of dialysis: time for a new direction? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 May;21(3):329-33.

108. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *Eur Heart J*. 2019 Jan;40(2):87-165.
109. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Distribution of arterial lesions demonstrated by selective cinecoronary arteriography. *Circulation*. 1967 Jul;36(1):54-62.
110. Ragosta M, Dee S, Sarembock IJ, Lipson LC, Gimple LW, Powers ER. Prevalence of unfavorable angiographic characteristics for percutaneous intervention in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Sep;68(3):357-62.
111. Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation*. 1978 May;57(5):947-52.
112. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, Szkrobka I, Debinski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb;51(5):538-45.
113. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar;360(10):961-72.
114. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019 Nov;381(19):1820-30.

115. Kim YH, Czer LS, Soukiasian HJ, De Robertis M, Magliato KE, Blanche C et al. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jun;79(6):1895-901.
116. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2006 Jul;114(1 Suppl):I499-503.
117. Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TE. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg.* 2006 Mar;81(3):1153-61.
118. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, Panzarella G, Corrado E, Navarra E et al. POINT: efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Aug;138(2):278-85.
119. Golland S, Czer LS, Siegel RJ, DeRobertis MA, Mirocha J, Zivari K, et al. Coronary revascularization alone or with mitral valve repair: outcomes in patients with moderate ischemic mitral regurgitation. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(5):416-24.
120. Maslow A, Casey P, Poppas A, Schwartz C, Singh A. Aortic valve replacement with or without coronary artery bypass graft surgery: the risk of surgery in patients \geq 80 years old. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Feb;24(1):18-24.

121. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*. 2012 Nov;126(21):2502-10.
122. Mansur A, Popov AF, Abu Hanna A, Bergmann I, Brandes IF, Beissbarth T, et al. Perioperative blood glucose levels <150mg/dL are associated with improved 5-year survival in patients undergoing on-pump cardiac surgery: a prospective, observational cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(45):e2035.
123. Barili F, Pacini D, Capo A, Ardemagni E, Pellicciari G, Zanobini M, et al. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after isolated aortic valve surgery: a comparison with the society of thoracic surgeons score and logistic EuroSCORE. *Ann Thorac Surg*. 2013 May;95(5):1539-44.
124. Barros e Silva PG, Baruzzi AC, Ramos DL, Okada MY, Garcia JC, Cardoso FA, et al. Improving indicators in a Brazilian hospital through quality-improvement programs based on STS database reports. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015 Nov-Dec;30(6):660-3.
125. Sergeant P, de Worm E, Meyns B. Single centre, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Dec;20(6):1176-82.
126. Yamaoka H, Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Kato TS, Dohi S, et al. Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiol*. 2016 Aug;68(2):135-40.

127. Schrutka L, Rohmann F, Binder C, Haberl T, Dreyfuss B, Heinz G, et al. Discriminatory power of scoring systems for outcome prediction in patients with extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Sep;56(3):534-40.
128. Lisboa LAF, Mejia OA, Moreira LF, Dallan LAO, Pomerantzeff PM, Dallan LR, et al. EuroSCORE II e a importância de um modelo local, InsCor e o futuro SP-SCORE. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014 Jan-Mar;29(1):1-8.
129. Siregar S, Nieboer D, Vergouwe Y, Versteegh MI, Noyez L, Vonk AB, et al. Improved prediction by dynamic modeling: an exploratory study in the adult cardiac surgery database of the Netherlands Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Mar;9(2):171-81.
130. Morris CN. Parametric empirical Bayes inference: theory and applications. *J Am Stat Assoc*. 1983;78(381):47-55.
131. DeLong ER, Peterson ED, DeLong DM, Muhlbaier LH, Hackett S, Mark DB. Comparing risk-adjustment methods for provider profiling. *Stat Med*. 1997 Dec; 16(23):2645-64.
132. Ivanov J, Tu JV, Naylor CD. Ready-made, recalibrated, or remodeled? Issues in the use of risk indexes for assessing mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1999 Apr; 99(16):2098-104.
133. van Houwelingen HC. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med*. 2000 Dec;19(24):3401-15.
134. Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. 2nd ed. Switzerland: Springer; 2019. p. 364-6.