

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DA USP

FRANCE MATOS DE OLIVEIRA

Fragilidade cognitiva e sintomas depressivos em pacientes candidatos a transplante
cardíaco: prevalência e principais desfechos

São Paulo
2025

FRANCE MATOS DE OLIVEIRA

**Fragilidade cognitiva e sintomas depressivos em pacientes candidatos a
transplante cardíaco: prevalência e principais desfechos**

Versão original

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

Programa de Cirurgia Torácica e
Cardiovascular

Orientadora: Prof^a. Dra. Fabiana Goulart
Marcondes-Braga

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, France Matos de

Fragilidade cognitiva e sintomas depressivos em pacientes
candidatos a transplante cardíaco : prevalência e principais
desfechos / France Matos de Oliveira; Fabiana Goulart
Marcondes-Braga, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cirurgia Torácica e
Cardiovascular. Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo, 2025.

1.Disfunção cognitiva 2.Depressão 3.Fragilidade
4.Fragilidade cognitiva 5.Insuficiência cardíaca 6.Transplante
de coração I.Marcondes-Braga, Fabiana Goulart, orient.

II.Título

USP/FM/DBD-380/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Oliveira FM. Fragilidade cognitiva e sintomas depressivos em pacientes candidatos a transplante cardíaco: prevalência e principais desfechos [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

A todos os pacientes que cruzaram meu percurso profissional e, especialmente, àqueles que aguardavam o transplante cardíaco e, em meio a tantas exigências do viver, aceitaram participar da pesquisa que resulta nesta tese.

AGRADECIMENTOS

À Dra. **Fabiana Goulart Marcondes-Braga**, pela orientação acadêmica e valiosas contribuições para a construção e desenvolvimento deste trabalho.

À **Erika Ikeda**, pela parceria inigualável nessa pesquisa e por sua generosidade e cumplicidade em todos os momentos.

À **Juliana Santos**, por sua disponibilidade e participação em uma fase crítica e por sua grande gentileza em nosso breve encontro.

Ao Dr. **Sandrigo Mangini**, pela ideia inicial do projeto nos tempos de HIAE e pelo convite para desenvolver a pesquisa nesta instituição.

Ao Dr. **Miguel Morita**, pelo apoio na execução do cálculo amostral e auxílio inestimável nas análises de riscos competitivos.

Aos professores do exame de qualificação, Dr. **Caio Tavares**, Dr. **Eduardo Lima** e Dr. **Omar Mejia**, pelas gentis e valiosas contribuições que enriqueceram esse trabalho. Um acréscimo especial ao Caio, pela supervisão de estágio em docência.

À **equipe multiprofissional do InCor** das unidades de terapia intensiva e enfermarias do sexto e sétimo andar, pelo apoio e colaboração essenciais na realização desta pesquisa realizada à beira leito.

À equipe da **Unidade de transplante cardíaco do InCor**, em especial a **Silmara Bara** e **Fátima Sampaio**, pelo compartilhamento de dados relevantes para execução deste estudo.

À **equipe da Pós-Graduação do InCor**, em especial à **Cíntia Gomes**, **Luana Guedes**, **Mônica Souto** e **Sidnei Silva**, por todas as orientações prestadas durante o percurso acadêmico.

À **CAPES** pelo financiamento fornecido a esta pesquisa. “O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

Aos diversos **professores** que tive ao longo da vida, profissão tão importante e honrosa e que está impressa em tantas destas linhas.

À **Prof. Dra. Ana Claudia Moreira de Almeida-Verdu**, por todos ensinamentos e contribuições à minha formação e por ser a mais especial professora da minha vida.

Ao **Rodrigo Pereira**, por sua escuta atenta e amparo sereno em tantos anos. Por me impulsionar a reconhecer um tanto de mim que ainda não sei e iluminar um outro tanto que posso abdicar sem pesar.

À **Renata Gomes**, supervisora e acompanhante genial das travessias na condução dos casos clínicos. Fonte de admiração dentro e fora da análise do comportamento e uma das maiores incentivadoras da minha carreira e potencialidades.

Aos amigos queridos, pelo carinho e presença em diversos momentos, na crença segura de que o laço amoroso da amizade é a ferramenta mais poderosa da vida: **Ana Carolina Mantovani, Ana Beatriz Gaede, Ana Rosa Regino, Anastácia David, Camila Rocha, Conceição Quixabeira, Isabela Windlin, José Lino, Laura Condini, Lígia Borges, Luana Godas, Lucila Russi, Mariana Brito, Millena Tolentino, Mirella Matos, Michele Lima, Natália Marinheiro, Renata Carvalho, Paula Matos e Wander Brancalhoni.**

À **Isabela Dib**, por ser a amizade mais rápida e especial que fiz depois de muito adulta. Pelos inúmeros cafés, almoços e partilhas. Por me lembrar sempre que o cultivo é o caminho da vida gregária.

Às amigas-família de uma vida inteira, **Mariana Gonçalves e Mônica Mendes**, pela tenacidade desses encontros e por serem companhias incessantes, dispostas e disponíveis. A amizade que nos une me emociona e é a grande riqueza da minha vida.

À minha afilhada, **Manuela Andrade**, pela cumplicidade construída e compartilhada. Por despertar um sentimento tão genuíno no meu peito e ter lugar eterno em meu colo.

Aos meus sobrinhos, **Pedro e Lucas Matos Brancalhoni**, pela extensão da vida familiar, pelos abraços carinhosos e pela sensação de pertencimento que nos une.

À minha irmã **Kamylla Matos**, pelo incentivo e crença em minhas capacidades, pelo aprendizado da alteridade e da partilha desde meu primeiro dia de vida e pela confiança que seguiremos sempre juntas.

Aos meus amados pais, **João e Edileuza**, por proporcionarem o solo de tudo o que sou, pelo incentivo e investimento nos estudos e sobretudo por fazerem de mim um sujeito amado e amável.

À **Livia**, pela oportunidade de reviver inúmeras primeiras vezes através dos seus olhinhos atentos. Pela beleza e graciosidade instalada em meu mundo, pela constante renovação de esperança nos afetos e por tantos aprendizados e sensações que as palavras jamais poderiam alcançar. Amo-te muito, minha pequena.

RESUMO

Oliveira, FM. Fragilidade cognitiva e sintomas depressivos em pacientes candidatos a transplante cardíaco: prevalência e principais desfechos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025.

A insuficiência cardíaca representa a via final de diversas doenças e impõe expressivo impacto socioeconômico em razão de suas elevadas taxas de hospitalizações e mortalidade. A fragilidade, por sua vez, é um estado clínico de vulnerabilidade associado ao envelhecimento e à redução da reserva funcional, dificultando a resposta a estressores e relacionando-se a pior prognóstico. Embora haja consenso sobre a necessidade de incorporar medidas cognitivas à avaliação da fragilidade, persistem divergências quanto aos instrumentos recomendados. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de fragilidade cognitiva e sintomas depressivos, bem como analisar sua associação com desfechos clínicos em candidatos ao transplante cardíaco. Para avaliação cognitiva, compararam-se dois instrumentos, o teste de rastreio MoCA e o teste neuropsicológico WASI. Para a fragilidade física utilizou-se os critérios de Fried e para sintomas depressivos, o Inventário Beck de depressão. Entre dezembro de 2018 e maio de 2024, todos os pacientes recém-incluídos na lista de transplante cardíaco de nossa Instituição foram convidados a participar e aqueles que consentiram tiveram suas medidas de fragilidade física, cognitiva e sintomas depressivos coletadas. A amostra foi composta por 150 pacientes, dos quais 78,7% apresentavam fragilidade física, 88,7% fragilidade cognitiva por MoCA, 86,7% fragilidade cognitiva por WASI e 44% sintomas depressivos. Os instrumentos MoCA e WASI mostraram desempenho semelhante, com alta concordância na identificação do dano cognitivo. A análise de riscos competitivos (Fine & Gray), demonstrou que a presença de fragilidade física aumentou o risco de morte no início do seguimento (SHR inicial= 5,47; IC 95%: 1,27–23,67; $p=0,023$), com atenuação progressiva ao longo do tempo (SHR TVC= 0,99; IC 95%: 0,97–1,00; $p=0,008$), assim como observado na fragilidade cognitiva WASI (SHR inicial= 1,57; $p=0,012$ e SHR TVC= 1,00; $p=0,007$). Após ajuste por variáveis clínicas, os efeitos da fragilidade perderam significância estatística, ao passo que o uso de balão intra-aórtico emergiu como preditor independente de morte. No seguimento de 1 ano, 101 pacientes (63,7%) foram transplantados e 62 (41,3%) evoluíram a óbito. A

incidência acumulada de mortalidade pós-transplante não diferiu entre pacientes frágeis e não frágeis (Log-rank, $p= 0,858$). O estudo evidenciou uma elevada prevalência de fragilidade física e cognitiva entre candidatos ao transplante cardíaco e demonstrou que o impacto prognóstico da fragilidade não é constante ao longo do tempo, sendo mais elevado em fases iniciais após inclusão em lista de espera.

.

Palavras-chave: Disfunção cognitiva. Depressão. Fragilidade. Fragilidade cognitiva. Insuficiência cardíaca. Transplante de coração.

ABSTRACT

Oliveira, FM. Cognitive frailty and depressive symptoms in heart transplant candidate patients: prevalence and main outcomes [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025.

Heart failure represents the final pathway of multiple cardiovascular diseases and imposes substantial socioeconomic burden due to its high rates of hospitalization and mortality. Frailty is a clinical state of vulnerability related to aging and reduced physiological reserve, leading to impaired response to stressors and worse prognosis. Although cognitive assessment has been increasingly recognized as an essential component of frailty evaluation, there is still no consensus regarding the most appropriate instruments. This study aimed to determine the prevalence of cognitive frailty and depressive symptoms, and to analyze their association with clinical outcomes in candidates for heart transplantation. Cognitive function was assessed using two instruments, the Montreal cognitive assessment (MoCA) and the Wechsler abbreviated scale of intelligence (WASI). Physical frailty was evaluated using Fried's criteria, and depressive symptoms with the Beck depression inventory. Between december 2018 and may 2024, all newly listed heart transplant candidates at our institution were invited to participate, and those who consented underwent assessment of physical frailty, cognitive performance, and depressive symptoms. The sample comprised 150 patients, of whom 78.7% presented physical frailty, 88.7% cognitive frailty by MoCA, 86.7% cognitive frailty by WASI, and 44% depressive symptoms. MoCA and WASI showed similar performance, with high agreement in detecting cognitive impairment. Competing risk analyses (Fine & Gray) demonstrated that physical frailty increased early mortality risk (initial SHR = 5.47; 95% CI: 1.27–23.67; $p = 0.023$), with progressive attenuation over time (TVC SHR = 0.99; 95% CI: 0.97–1.00; $p = 0.008$). A similar pattern was observed for cognitive frailty assessed by WASI (initial SHR = 1.57; $p = 0.012$; TVC SHR = 1.00; $p = 0.007$). After adjustment for clinical covariates, the association between frailty measures and mortality lost statistical significance, whereas intra-aortic balloon pump use emerged as an independent predictor of death. Within 1 year of follow-up, 101 patients (63.7%) underwent transplantation and 62 (41.3%) died. Post-transplant cumulative mortality did not differ between frail and non-frail patients (Log-rank, $p = 0.858$).

This study revealed a high prevalence of physical and cognitive frailty among heart transplant candidates and demonstrated that the prognostic impact of frailty is not constant over time, being most pronounced in the early phase after waitlist inclusion.

Keywords: Cognitive impairment. Depression. Frailty. Cognitive frailty. Heart failure. Heart transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção e seguimento dos pacientes	44
Figura 2 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade física no seguimento de 1 ano.....	60
Figura 3 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com fragilidade cognitiva mensurada por MoCA no seguimento de 1 ano	60
Figura 4 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com fragilidade cognitiva mensurada por WASI no seguimento de 1 ano	61
Figura 5 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade física no seguimento de 90 dias	62
Figura 6 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade cognitiva MoCA no seguimento de 90 dias	62
Figura 7 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade cognitiva WASI no seguimento de 90 dias	63
Figura 8 - Incidência cumulativa de riscos competitivos no óbito geral de acordo com a Fragilidade física no seguimento de 1 ano	68
Figura 9 - Incidência cumulativa de óbito geral de acordo com a Fragilidade cognitiva MoCA no seguimento de 1 ano	71
Figura 10 - Incidência cumulativa de riscos competitivos no óbito geral de acordo com a fragilidade cognitiva WASI no seguimento de 1 ano	73
Figura 11 - Incidência cumulativa de óbito pós transplante na fragilidade física.....	76
Figura 12 - Incidência cumulativa de óbito pós transplante na fragilidade cognitiva mensurada por MoCA.....	76
Figura 13 - Incidência cumulativa de óbito pós transplante na fragilidade cognitiva mensurada por WASI.....	77
Figura 14 - Termo de consentimento livre e esclarecido	95
Figura 15 - Folha de registro MoCA.....	101
Figura 16 - Folha de resposta WASI.....	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de classificação da fragilidade física de Fried.....	37
Tabela 2 - Estrutura <i>Montreal cognitive assessment</i> (MoCA)	37
Tabela 3 - Estrutura da Escala Wechsler abreviada de inteligência (WASI).....	39
Tabela 4 - Critérios de classificação da fragilidade cognitiva para MoCA e WASI....	40
Tabela 5 - Características gerais da população	45
Tabela 6 - Avaliação da cognição mensurada por MoCA.....	47
Tabela 7 - Avaliação da cognição mensurada por WASI	49
Tabela 8 - Análise de concordância entre MoCA e WASI	50
Tabela 9 - Avaliação da fragilidade física e cognitiva	51
Tabela 10 - Características gerais da população estratificada por fragilidade física.	52
Tabela 11 - Características gerais da população estratificada por fragilidade cognitiva mensurada por MoCA.....	53
Tabela 12 - Características gerais da população estratificada por fragilidade cognitiva mensurada por WASI.....	55
Tabela 13 - Características gerais da população após reclassificação da fragilidade de acordo com a avaliação da cognição por WASI.	56
Tabela 14 - Classificação de sintomas depressivos de acordo com a presença de fragilidade física e cognitiva mensurada por MoCA e WASI	58
Tabela 15 - Modelo de Cox Univariado para o desfecho óbito censurado pelo transplante em 1 ano	64
Tabela 16 - Modelo de Cox univariado para desfecho óbito censurado por transplante em 90 dias	65
Tabela 17- Análise multivariada para o desfecho óbito censurado pelo transplante incluindo os três modelos de fragilidade no seguimento 90 dias.....	66
Tabela 18 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray assumindo efeito constante da fragilidade física sobre o risco de óbito, considerando transplante como evento competidor	69
Tabela 19 - Associação entre fragilidade física e óbito no modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariável dependente do tempo	69
Tabela 20 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariáveis de tempo ajustado para variáveis clínicas relevantes	70

Tabela 21 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray assumindo efeito constante da fragilidade cognitiva sobre o risco de óbito, considerando transplante como evento competidor	71
Tabela 22 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariável de tempo: efeito da fragilidade cognitiva (numérica) sobre o risco de óbito considerando transplante como evento competidor	72
Tabela 23 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariáveis de tempo ajustado para variáveis clínicas relevantes considerando a fragilidade cognitiva MoCA (numérica).....	72
Tabela 24 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray assumindo efeito constante da fragilidade cognitiva (WASI) sobre o risco de óbito, considerando transplante como evento competidor	74
Tabela 25 - Associação entre fragilidade cognitiva WASI (numérica) e óbito no modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariável dependente do tempo.....	74
Tabela 26 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariáveis do tempo ajustado para variáveis clínicas considerando a fragilidade cognitiva WASI (numérica)	75
Tabela 27 - Avaliação dos desfechos exploratórios pós-transplante.....	75
Tabela 28 - Avaliação da fragilidade física e cognitiva no pré e pós transplante	78
Tabela 29 - Respostas e classificação do Inventário Beck de Depressão (BDI).....	108
Tabela 30 - Análises pré e pós tx MoCA	110
Tabela 31 - Análise pré e pós tx WASI	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHT	<i>American Society of Hand Therapists</i>
AMT	<i>Hodking abbreviated mental test</i>
AVD	Atividades de vida diária
BAI	Inventário Beck de ansiedade
BDI	Inventário Beck de depressão
BIA	Balão intra-aórtico
BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina II
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDR	<i>Clinical demencial rate</i>
CES-D	Depression scale
CIF	<i>Cumulative incidence function</i>
CogF	Fragilidade cognitiva
Cols.	Colaboradores
Cr	Creatinina
DM	Diabetes melitus
DP	Desvio padrão
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ENB	<i>Esame neuropsicologico breve</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de medicina da USP
GAD7	<i>Generalized anxiety disorder questionnaire</i>
Hb	<i>Hemoglobina</i>
HR	<i>Harzard ratio</i>
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
IC	Insuficiência cardíaca
IANA	Academia internacional de nutrição e envelhecimento
IACG	Associação internacional de geriatria e gerontologia
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL 6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea

InCor	Instituto do coração
INTERMACS	<i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory</i>
INF- γ	Interferon- γ
IRA	Insuficiência renal
ISHLT	Sociedade Internacional de transplante de coração e pulmão
IOT	Intubação orotraqueal
ISGLT2	Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica
LT-FS	Escala de fragilidade para transplante pulmonar
MoCA	<i>Montreal cognitive assessment</i>
MMSE	<i>Mini mental state examination</i>
NART	<i>National adult reading test</i>
PCR	Proteína C Reativa
QIT	Coeficientes de inteligência total
Qle	Coeficientes de inteligência de execução
Qlv	Coeficientes de inteligência verbal
SHR	<i>Subdistribution Hazard Ratios</i>
SPPB	Bateria curta de desempenho físico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TVC	<i>Time-Varying Covariates,</i>
US	Ultrassom
Ur	Ureia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VD	Ventrículo direito
WAIS	Escala de inteligência de adultos de Wechsler
WASI	Escala Wechsler abreviada de inteligência

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
-	Menos
=	Igual
±	Mais ou menos
vs.	Versus
mm	Milímetros
kg	Quilograma
mL	Mililitros
g/dL	Gramas por decilitro
mg/dL	Miligramas por decilitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Fragilidade física	20
1.2	Fragilidade física e insuficiência cardíaca	22
1.3	Fragilidade cognitiva	25
1.4	Fragilidade cognitiva e insuficiência cardíaca	28
1.5	Depressão	31
1.6	Racional para o estudo	32
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo primário	33
2.2	Objetivos secundários	33
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1	Desenho e população do estudo	34
3.2	Desfechos a serem analisados	35
3.3	Crítérios diagnósticos e definições	36
3.3.1	Fragilidade física	36
3.3.2	<i>Montreal cognitive assessment</i> (MoCA)	37
3.3.3	Escala Wechsler abreviada de inteligência (WASI)	38
3.3.4	Fragilidade cognitiva (CogF)	39
3.3.5	Inventário Beck de depressão (BDI)	40
3.4	Análise estatística	41
3.4.1	Cálculo amostral	41
3.4.2	Análise estatística	41
4	RESULTADOS	44
4.1	Características gerais da população	45
4.2	Avaliação cognitiva por MoCA e WASI	47
4.3	Comparação entre as ferramentas da cognição MoCA e WASI	49
4.4	Prevalência de fragilidade física e cognitiva	50
4.4.1	Análises da fragilidade física por Fried	51
4.4.2	Análises da fragilidade cognitiva mensurada por MoCA	53
4.4.3	Análises da fragilidade cognitiva mensurada por WASI	54
4.4.4	Impacto da avaliação da cognição no perfil da fragilidade física	56

4.5	Associação entre sintomas depressivos e fragilidade física e cognitiva	58
4.6	Análise dos desfechos.....	59
4.6.1	Desfecho primário: óbito censurado pelo transplante	59
4.6.1.1	Avaliação da incidência acumulada de óbito censurado pelo transplante no seguimento 1 ano.....	59
4.6.1.2	Avaliação da incidência acumulada de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 90 dias.....	61
4.6.1.3	Avaliação de preditores de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 1 ano.....	63
4.6.1.4	Avaliação de preditores de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 90 dias.....	65
4.6.2	Desfecho secundário: óbito por todas as causas	67
4.6.2.1	Fragilidade física e óbito por todas as causas no modelo de riscos competitivos.....	68
4.6.2.2	Fragilidade cognitiva MoCA e óbito por todas as causas no modelo de riscos competitivos	70
4.6.2.3	Fragilidade cognitiva WASI e óbito por todas as causas no modelo de riscos competitivos	73
4.6.3	Análises do pós-transplante no seguimento de 1 ano.....	75
4.6.4	Análises da fragilidade cognitiva pré e pós-transplante	77
5	DISCUSSÃO	80
6	LIMITAÇÕES.....	85
7	CONCLUSÃO.....	86
8	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	87
	REFERÊNCIAS	88
	ANEXOS.....	95

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição crônica caracterizada pela incapacidade do coração em suprir o metabolismo tissular com a quantidade de sangue adequada. Trata-se de uma síndrome com diagnóstico essencialmente clínico que produz como principais sintomas dispneia e fadiga. O aumento do envelhecimento da população associado ao avanço das terapêuticas nas condições cardiovasculares tornou esta uma questão de saúde pública e um desafio clínico para a comunidade, pois a alta prevalência do fenômeno acarreta aumento de hospitalizações e das taxas de mortalidade.^{1, 2, 3, 4, 5}

Estima-se que 64,3 milhões de pessoas vivam com insuficiência cardíaca em todo o mundo. Em países desenvolvidos a taxa estimada é de 1 a 2% da população adulta e em países com baixo rendimento há poucas informações sobre a epidemiologia da IC, porém a parca literatura sugere aumento nessas áreas. A incidência em países europeus e nos Estados Unidos varia em torno de 1 a 9 casos a cada 1000 pessoas por ano⁶. No Brasil, as condições cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e a IC é responsável por cerca de 27 mil óbitos/ano, de acordo com dados do DATASUS de 2022.⁷

Há indícios de uma fase de transição na epidemia de IC, pois sua incidência em relação à idade se estabilizou e simula tendência à diminuição, porém a doença segue como uma situação grave pelo aumento do número total de portadores e elevado número de internações. Aconselha-se que os centros de cuidado voltem sua gestão a morbidade e cronicidade da doença, uma vez que os indivíduos viverão com insuficiência cardíaca durante mais tempo.⁶

Um dos aspectos relevantes em pacientes com IC é a presença de fragilidade e de sintomas depressivos. A fragilidade é uma síndrome típica do envelhecimento que atraiu a atenção dos pesquisadores em todo mundo pelo seu impacto em desfechos clínicos e prognóstico de doenças. A triagem dessas variáveis é uma importante estratégia de risco na escolha de tratamentos, pois permite a avaliação da vulnerabilidade do paciente.^{2, 3, 8, 9,10}

Em pacientes com IC avançada encaminhados ao transplante, há alta prevalência de fragilidade e, devido a essa correlação, piores desfechos clínicos em mortalidade, tempo de intubação e permanência hospitalar estão descritos na literatura.^{8,11,12}

1.1 Fragilidade física

Compreende-se por fragilidade a maior vulnerabilidade a estressores, associada a presença de pouca reserva fisiológica. Pacientes frágeis, quando expostos a estressores, possuem maior probabilidade de apresentar descompensação, eventos adversos, declínio funcional e incapacidade.^{8, 11}

A fisiopatologia da fragilidade é complexa devido a sua natureza multifatorial e multissistêmica. Em essência, trata-se de um quadro inflamatório crônico caracterizado por níveis elevados de citocinas IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ) e proteína C reativa (PCR). A disfunção endócrina na fragilidade causa um declínio nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e 25-hidroxivitamina D.⁹

Em amplos sentidos, do científico ao econômico, o primeiro passo no gerenciamento da fragilidade é identificá-la. Há uma miríade de definições acerca do termo, sendo duas delas mais utilizadas. A primeira é o fenótipo de fragilidade de Fried¹³, descrita inicialmente na geriatria, e que define o quadro como uma síndrome de sinais e sintomas partindo do domínio físico através da mensuração de 5 critérios (perda de peso não intencional, exaustão avaliada pelo autorrelato de fadiga, velocidade da marcha reduzida, baixo nível de atividade física, diminuição de força da preensão palmar). A presença de 3 ou mais critérios caracteriza o paciente frágil; 1 ou 2 critérios o pré-frágil; e a ausência dos critérios o não frágil. O segundo é o Índice de fragilidade de Rockwood, um arquétipo matemático caracterizado pelo acúmulo de déficits em múltiplos domínios, incluindo aspectos médicos, funcionais e psicossociais. Baseando-se na somatória do efeito de alterações associadas ao envelhecimento, o status da fragilidade é determinado pelo cálculo da razão entre déficits presentes e total de déficits potenciais, apresentado numa escala contínua que varia entre 0 e 1.^{14,15}

O número de publicações sobre fragilidade cresceu de modo substancial desde a década de 90 e a ênfase do conceito no aspecto físico e no modelo médico passou a receber críticas. A partir de uma revisão bibliográfica e das discussões entre especialistas em eventos de gerontologia, houve uma proposição de um conceito integral de fragilidade. Dentre nove componentes discutidos, o grupo assentiu quanto a inclusão de sete deles para a nova operacionalização: força, balanço, nutrição, resistência, mobilidade, atividade física e cognição. Em menor acordo, os domínios

psicológico e social também foram aventados. O novo conceito integral de fragilidade foi descrito como um estado dinâmico que afeta o indivíduo com prejuízos em um ou mais domínios do funcionamento humano (físico, psicológico, social), causado por influência de diversas variáveis e passível de resultados adversos. Segundo esta visão, a fragilidade descreve um estado dinâmico em que o sujeito pode ser posicionado num continuum entre frágil e não frágil.¹⁶

Nas duas últimas décadas, os estudos sobre fragilidade passaram a convergir com os de sarcopenia devido a estreita relação de ambos com o processo de envelhecimento, não sendo possível estabelecer uma relação causal entre os dois termos sem recair sobre a questão dialética: o que veio primeiro?^{17, 18, 19}

A fragilidade afeta vários sistemas orgânicos, incluindo os sistemas nervoso, imunológico, endócrino e musculoesquelético. A sarcopenia, que é notável na fragilidade, deriva de uma perturbação nos mecanismos homeostáticos que mantêm o equilíbrio entre o crescimento das células musculares e o catabolismo.⁹

O termo sarcopenia foi inaugurado por Rosenberg em 1997 e foi definido como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que envolve a perda acelerada de massa e função muscular. E embora associada à idade, a condição também perpassa pela exposição do organismo a estressores, de tal modo que fenômenos externos e de estilo de vida influenciam a qualidade e a quantidade dos músculos. A prevalência do quadro varia entre 3 e 24% na população e o diagnóstico baseia-se em medidas de massa muscular e testes funcionais que avaliam a força muscular ou desempenho físico.^{17, 20}

Há pouco consenso na literatura quanto as métricas de avaliação da massa e função muscular. Nos testes de velocidade há variações de distância entre 4; 4,6 e 5m. O mesmo ocorre na avaliação da força muscular, pois existem notas de corte e padronizações para diversos testes, a exemplo da medição com mão dominante e não dominante ou somente com a mão não dominante, além da indicação de diferentes períodos de intervalo entre as medições.^{21, 22}

A forma de avaliação da massa muscular abrange desde exames mais complexos, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e absorciometria por raios-X com dupla energia, até medidas mais simples e não invasivas como a avaliação da prega cutânea e bioimpedância elétrica. Considera-se a tomografia computadorizada o padrão ouro, porém o exame acarreta alto custo, uso de contraste e exposição do paciente à radiação. Em paralelo, estudos apontam o

ultrassom (US) como um instrumento confiável e preciso na aferição de diferentes compartimentos do sistema musculoesquelético. ^{18,19,20, 21,22,23}

1.2 Fragilidade física e insuficiência cardíaca

A fragilidade é altamente prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca e é descrita na literatura como um preditor independente de incapacidade, mortalidade em longo prazo e readmissão hospitalar. Um estudo espanhol com 450 idosos com IC mostrou que 76% dos sujeitos de pesquisa eram frágeis e que a sobrevida em um ano era maior no grupo não frágil (89%) em relação ao grupo frágil (75%). Pacientes frágeis apresentaram risco elevado de declínio funcional em 30 dias após a alta hospitalar, mortalidade por todas as causas e readmissão em 1 ano. ²⁴

Denfeld et al (2017) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise que investigou a prevalência da fragilidade física em pacientes com IC. Neste trabalho foram incluídos 26 estudos e mais de 6500 pacientes. A prevalência da fragilidade física nos estudos que utilizaram os critérios de Fried foi 42,9%.⁵⁹

Não existe consenso sobre a melhor forma de definir fragilidade na IC, entretanto vários estudos e grupos de trabalho vêm discutindo estratégias para aprimorar a pesquisa nessa área. No contexto do candidato ao transplante, a incorporação da avaliação de fragilidade é dificultada pela compreensão limitada da fisiopatologia da síndrome; ampla sobreposição entre os sinais e sintomas da fragilidade e da doença cardíaca avançada; e falta de uma medida de avaliação de risco validada para esse cenário.⁹

O que está claro na população cardíaca encaminhada ao transplante, é que a fragilidade representa aumento do número de hospitalizações e está associada a desfechos clínicos desfavoráveis e mortalidade, além de se correlacionar com quadros comórbidos como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial, depressão, anemia e doença renal crônica. Em comparação com pessoas não frágeis, pacientes frágeis apresentam altas taxas de mortalidade (16,9% vs. 4,8%) e altos índices de hospitalização (20,5% vs. 13,3%). ^{8,11}

Pacientes frágeis encaminhados ao transplante cardíaco apresentam piores desfechos, um estudo afirmou que fragilidade nos seis meses que antecedem o transplante cardíaco é uma variável independente associada a aumento de mortalidade e tempo de internação.¹²

Neste sentido, a 3ª Diretriz brasileira de transplante cardíaco, publicada em 2018, consolidou recomendações para a seleção e o acompanhamento de candidatos ao transplante cardíaco que contemplam a investigação da fragilidade. O documento enfatiza a necessidade de uma avaliação abrangente, que inclui aspectos clínicos, hemodinâmicos, laboratoriais, imunológicos, psicológicos e sociais. A presença de fragilidade é apontada como um aspecto prognóstico importante que deve integrar a avaliação global do candidato ao transplante cardíaco. Uma vez incluídos em fila de transplante, os pacientes são priorizados de acordo com suas condições clínicas que conferem maior risco de morte. Entre os critérios de priorização, destacam-se: necessidade de suporte inotrópico, assistência circulatória mecânica como balão intra-aórtico e/ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e ventilação mecânica.¹⁰ Esses aspectos últimos, referentes à priorização em fila de transplante, mostram-se relevantes na discussão sobre a fragilidade, dada a intersecção entre seus sintomas e os da IC.

Em 2018, na tentativa de superação desses desafios, um grupo composto pela comunidade de prática de cuidados torácicos e críticos da sociedade americana de transplantes realizou uma conferência no Arizona. Como norte, discutiram os avanços sobre fragilidade e transplante cardíaco e a necessidade de avaliação padronizada para fomentar pesquisas futuras. O grupo sugeriu a criação de um escore de fragilidade no transplante cardíaco para avaliar a reserva fisiológica pré-cirúrgica, mitigar riscos e prover melhores resultados ao tratamento. O escore seria preditor de desfechos em diversas etapas do transplante, tais como: mortalidade em lista de espera, sobrevivência pós-transplante, tempo de internação hospitalar pós-cirúrgico e ocorrência de disfunção primária do enxerto. Além disso, auxiliaria na criação de estratégias preventivas de reabilitação e no planejamento de apoio qualificado da equipe de enfermagem.⁹

Em 2023, os principais pesquisadores da área publicaram uma declaração de consenso sobre a avaliação e o manejo da fragilidade na insuficiência cardíaca avançada para a Sociedade internacional de transplante de coração e pulmão (ISHLT). O primeiro aspecto relevante foi uma definição prática de fragilidade na IC avançada, assim descrita por Denfeld et al (2023, p. 9, tradução nossa):⁶²

Uma síndrome biológica distinta com declínios em múltiplos sistemas fisiológicos que pode ocorrer de forma independente

ou ser potencializada pela insuficiência cardíaca avançada, resultando em diminuição das reservas e aumento da vulnerabilidade a estressores, sendo potencialmente reversível com uma combinação de terapias cardiovasculares e/ou não cardiovasculares.

Denfeld et al (2023) recomendam fortemente que pacientes encaminhados para terapias avançadas, como transplante e dispositivos de assistência ventricular, tenham suas medidas de fragilidade mensuradas de forma sistemática. De fato, as diretrizes da ISHLT recomendam considerar a fragilidade um fator determinante da candidatura para transplante cardíaco. Entretanto, apesar da forte justificativa para a realização de avaliações de fragilidade nessas populações, as avaliações de fragilidade são subutilizadas. A falta de implementação de avaliações de fragilidade na prática clínica aponta para barreiras translacionais multifatoriais, incluindo tempo da equipe e falta de uma abordagem padronizada para avaliação que seja endossada pelas sociedades cardiovasculares, além de difícil compreensão sobre como aplicar os resultados de uma avaliação de fragilidade. Os dados disponíveis sugerem que a avaliação de rotina e sistêmica está associada a melhorias na seleção de pacientes para terapias avançadas e na duração da internação na UTI e no hospital, duração da intubação e prestação de cuidados. Por fim, a partir da evidência dos estudos analisados, os autores sugerem a avaliação dos aspectos físicos como ponto de partida e ressaltam a importância da investigação de domínios adicionais, mencionando o fator combinado encontrado em diversos trabalhos (fenótipo de Fried, avaliação da cognição e da depressão), além de enfoque em sarcopenia, obesidade e morbidades.⁶²

Aili et al. (2022) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a reversibilidade da fragilidade em pacientes com IC antes e após intervenções cirúrgicas, bem como investigar a eficácia da reabilitação cardíaca e da pré-reabilitação na prevenção ou reversão da fragilidade. Foram incluídos 14 estudos: três analisaram o efeito da cirurgia, sete investigaram programas de reabilitação, dois abordaram programas de pré-reabilitação e dois avaliaram o impacto da interrupção dos programas em pacientes com IC. Os resultados mostraram que a fragilidade é, em geral, parcialmente reversível e potencialmente evitável nesses pacientes. A interrupção dos programas de reabilitação esteve associada à deterioração do estado de fragilidade. Embora a fragilidade esteja relacionada ao aumento da mortalidade em procedimentos cirúrgicos, como o implante de dispositivo de assistência ventricular ou

transplante cardíaco, os pacientes frágeis que sobrevivem a essas intervenções frequentemente apresentam melhora significativa no fenótipo de fragilidade. Os autores destacam que pesquisas futuras devem aprofundar a compreensão do papel da pré-reabilitação na atenuação da fragilidade antes de intervenções cirúrgicas.⁶³

1.3 Fragilidade cognitiva

A síndrome da fragilidade também está associada a alterações no cérebro e comprometimento cognitivo. O termo fragilidade cognitiva foi cunhado pela primeira vez por Panza et. al (2006) em uma revisão de literatura que examinava fatores de risco vasculares na modulação do declínio cognitivo relacionado à progressão da síndrome de pré-demência para demência. Estudos posteriores passaram a correlacionar declínio cognitivo e fatores físicos como elementos cruciais na predição de mortalidade e as pesquisas nessa área despontaram.^{2,4,8,21,26,27}

Em 2013, na França, um grupo consenso composto pela Academia internacional de nutrição e envelhecimento (IANA) e Associação internacional de geriatria e gerontologia (IAGC) se reuniu para discutir a relação entre fragilidade física e comprometimento cognitivo. O objetivo era sumarizar a literatura existente, fornecer evidências da relação entre os dois axiomas e propor estratégias de avaliação e intervenção. Ao final do encontro, o grupo apresentou um conceito inicial para o termo fragilidade cognitiva e descreveu a condição como uma manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença de fragilidade física e comprometimento cognitivo leve (CCL) na ausência de quadros demenciais. Embora impulsionada pelo aspecto físico, trata-se de um quadro sistêmico com redução da reserva cognitiva díspar do envelhecimento fisiológico do cérebro. De acordo com essa nomenclatura, a fragilidade cognitiva seria um fenômeno passível de modificação, com potencial simultâneo de reversão e precursão do processo neurodegenerativo.²⁸

O comprometimento cognitivo leve é uma condição em que o sujeito possui alteração cognitiva sem prejuízos significativos em autonomia e na execução de atividades de vida diária (AVD). Deste modo, o indivíduo pode apresentar problemas leves na execução de tarefas complexas anteriormente habituais, contudo ainda é capaz de manter sua autonomia com mínima assistência. Na definição do grupo consenso, o CCL é validado pelo resultado do *Clinical Dementia Rating* (CDR) igual a 0,5. O CDR é um instrumento de avaliação clínica da demência que perpassa pelas

seguintes categorias: memória; orientação; julgamento e solução de problemas; assuntos na comunidade; lar e passatempos e cuidados pessoais. Seu resultado classifica o paciente em: saudável (CDR=0), demência questionável (CDR=0,5), demência leve (CDR=1), demência moderada (CDR=2) e demência grave (CDR=3).^{28,29}

Um outro grupo de trabalho organizado pelo Instituto nacional de envelhecimento e pela Associação de Alzheimer revisou o tema e propôs um novo descritivo para o conceito de fragilidade cognitiva: presença de fragilidade física; 1,5 DP abaixo da média para normas ajustadas por idade, sexo e educação em qualquer teste de funcionamento cognitivo; e ausência de dependência nas atividades instrumentais de vida diária.³⁰

Novas pesquisas colocaram luz ao conceito e se propuseram a refiná-lo. Ruan & cols. (2015) sugeriram dois subtipos de fragilidade cognitiva, descritas como reversível e potencialmente reversível. A fragilidade cognitiva potencialmente reversível seria aquela descrita pelo grupo consenso no artigo de 2013, o CCL marcado pelo CDR= 0,5. A nova condição, a fragilidade cognitiva reversível, seria representada por declínio cognitivo subjetivo* e/ou por biomarcadores positivos resultantes de fatores físicos.^{21,31}

Desde o surgimento do termo, o número de estudos cresceu substancialmente. Até novembro de 2019, 122 artigos foram encontrados na *PubMed* com a palavra-chave fragilidade cognitiva, sendo que 111 deles foram publicados após o artigo do grupo consenso. Embora o constructo esteja em ascendência na literatura a maioria dos trabalhos aponta que sua estruturação segue ambígua e há latente ceticismo quanto a sua validade clínica. Há críticas quanto a inauguração de uma nova condição nosológica diante de toda complexidade acerca do aforismo do envelhecimento, sob a justificativa que não é surpreendente que a presença simultânea de 2 componentes negativos do estado de saúde aumente o perfil de risco de um indivíduo para vários resultados, em comparação com quando apenas 1 ou nenhum está presente. Em contrapartida, há o reconhecimento que funções cognitivas e físicas estão integradas, atuam sinergicamente e há relevância na investigação apesar da discordância na criação de categorias e diagnósticos outros.³²

* No declínio cognitivo subjetivo o sujeito apresenta desempenho normal em testes neuropsicológicos, porém possui queixas cognitivas geralmente associadas à memória.

A prevalência e os fatores de risco da fragilidade cognitiva seguem obscuros na literatura. Uma revisão sistemática com meta-análise das pesquisas realizadas até março de 2021 mostrou que inatividade, depressão e idade são os fatores de risco mais consistentes para a fragilidade cognitiva. Pessoas que praticam menos atividade física ou socialização apresentam maior prevalência do quadro. A sarcopenia foi apontada como um componente crítico da fragilidade e há dados quanto ao efeito positivo do exercício físico para o idoso frágil e sua reserva cognitiva. Mais especificamente, há correlação descrita em literatura entre atividade física e fluência verbal, flexibilidade e inibição de resposta da função executiva. Por fim, também há indícios que sintomas depressivos se relacionam com comprometimento cognitivo e fragilidade física. Quanto as variáveis de proteção ao fenômeno, os estudos indicam o tempo de escolaridade como a principal delas, não há evidências quanto a diferença de gênero e sugere-se maior elucidação dos aspectos nutricionais e do sono na fragilidade cognitiva. ²⁷

Huang & cols. (2023) realizaram uma revisão sistemática e avaliação crítica de modelos de previsão de fragilidade cognitiva em idosos. Dos 1535 artigos selecionados, apenas sete foram incluídos e descreviam oito modelos diversos de fragilidade cognitiva. Os preditores mais comuns foram idade e depressão e o resultado indicou deficiência metodológica, apresentação incompleta de dados e ausência de validade externa, concluindo que novas pesquisas de melhor desempenho de previsão, validade externa e qualidade metodológica devam ser realizadas. ⁴²

Em termos de avaliação da fragilidade cognitiva, grande parte dos estudos utiliza ferramentas de rastreio, principalmente o *Montreal cognitive assessment* (MoCA) e o *Mini mental state examination* (MMSE). Alguns estudos utilizam escalas mais complexas como as escalas Wechsler, que são os testes mais usados e reconhecidos na avaliação da inteligência em todo o mundo, porém contemplam inúmeros subtestes e demandam longo tempo de aplicação. O uso de testes de triagem cognitiva oferece benefícios de brevidade de tempo e facilidade de administração, mas também pode mascarar déficits em habilidades cognitivas específicas. A aplicação de baterias neuropsicológicas abrangentes seria relevante na detecção da fragilidade cognitiva em insuficiência cardíaca, especialmente para aqueles indivíduos diagnosticados com declínio cognitivo leve nos testes de rastreio.^{3,33,34} Há poucos anos, a Escala Wechsler abreviada de inteligência (WASI) foi

adicionada à família Wechsler e nasceu com o objetivo de atender à necessidade de uma medida breve e confiável de inteligência em contextos clínicos e de pesquisa. Trata-se de uma ferramenta disponível e aplicável ao contexto hospitalar e que não foi amplamente estudada em pacientes com IC ou após o transplante cardíaco.

1.4 Fragilidade cognitiva e insuficiência cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam risco elevado para o desenvolvimento de fragilidade cognitiva. As razões ainda não estão claras, mas podem estar associadas a questões hemodinâmicas, vasculares e mudanças inflamatórias que ocorrem no processo de falência cardíaca. Alterações estruturais e funcionais nas regiões de massa branca e cinzenta foram detectadas em exames de imagem do cérebro. Redução do fluxo cerebral, diminuição do débito cardíaco, alterações de reatividade cerebrovascular e modificações dos níveis de pressão arterial estão entre as principais características envolvidas no processo etiopatogênico da alteração cognitiva em IC.^{2,3,9}

O dano cognitivo na IC envolve diversos domínios e, em especial, memória de aprendizagem, memória tardia, memória de trabalho, atenção, funções executivas e velocidade psicomotora. Linguagem e orientação visuoespacial parecem habilidades menos afetadas por pacientes dessa clínica.^{2,4}

As alterações cognitivas interferem na habilidade de autocuidado do paciente, ou seja, no processo de tomada de decisão ativa em lidar com a doença incidente, promover a manutenção da saúde e operar mudanças no comportamento em prol de um tratamento específico. Em termos práticos, podem acarretar dificuldades relevantes na gestão de pacientes cardíacos, especialmente quanto a compreensão da doença, adesão ao tratamento medicamentoso e as orientações médicas.^{2,4,9}

Jha et al (2016) estudaram a prevalência e o prognóstico de fragilidade em pacientes com insuficiência cardíaca encaminhados ao transplante. A análise da fragilidade física baseou-se em uma versão modificada da escala de Fried. Como investigação secundária, os autores avaliaram a presença de alteração cognitiva, através da escala de rastreio MoCA e a presença de sintomas depressivos, através da ferramenta *Depression in medical illness questionnaire*. Os resultados indicaram que 33% dos 120 pacientes avaliados continham fragilidade física e que taxas de

depressão e dano cognitivo eram significativamente mais altas nessa população e mereciam investigações aprofundadas.¹¹

Em seu novo estudo, no mesmo ano da publicação anterior, os autores buscaram evidências de que a análise do dano cognitivo e da depressão reforçariam a validade preditiva da fragilidade física nos índices de mortalidade em pacientes com doença cardíaca avançada encaminhados ao transplante. Para tanto, propuseram um conceito de fragilidade combinada em que o paciente era avaliado em sete itens, associando as cinco medidas de fragilidade física de Fried as medidas cognitivas do MoCA e dos sintomas depressivos do *Depression in medical illness questionnaire*. A inclusão dos componentes da cognição e do humor ao critério de fragilidade, elevou a porcentagem de fragilidade da amostra de 33% para 42%. A análise dos dados indicou que medidas de fragilidade cognitiva (CogF) associada a prejuízos em dois ou mais domínios físicos, fortalece os efeitos adversos e os riscos de mortalidade. Os achados quanto aos sintomas depressivos mostraram-se menos expressivos na predição de resultados.⁸ Trata-se dos principais estudos entre fragilidade e transplante cardíaco na atualidade, sendo estes os balizadores para o conceito combinado de fragilidade cognitiva até o momento.

Mapelli et al (2011) analisaram o perfil neuropsicológico de candidatos a transplante cardíaco. O estudo tinha como objetivo identificar déficits cognitivos que pudessem comprometer a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes; além de rastrear variáveis associadas a um risco aumentado de déficits cognitivos nessa população. Para tanto, 207 pacientes em fila de transplante cardíaco foram avaliados através das ferramentas *Mini mental state examination* (MMSE) e *Esame neuropsicológico breve* (ENB). Os resultados indicaram escores deficitários em um ou mais testes cognitivos em 86% da amostra, com prejuízos mais significativos em funções executivas (70%). A análise sugeriu, ainda, que a insuficiência cardíaca grave induz alterações neurofisiológicas e neuropsicológicas importantes que podem comprometer a aderência e a qualidade de vida dos pacientes.³⁵

Butts & Gary (2015) realizaram uma revisão bibliográfica com o objetivo de estabelecer relações entre fragilidade, dano cognitivo e IC. Os autores analisaram instrumentos úteis na detecção precoce dos sintomas e discutiram intervenções benéficas para atenuar o quadro. A análise indicou alta frequência de dano cognitivo em pacientes com IC e alto risco para desfechos clínicos desfavoráveis, tais como incapacidade, limitações de qualidade de vida e mortalidade. Cerca de 60% dos

pacientes com IC foram identificados com declínio cognitivo leve, sendo memória e funções executivas os principais domínios afetados. Os autores pontuaram que, embora o declínio cognitivo leve não impeça o paciente de apresentar um nível de independência satisfatório em atividades de vida diária, ele pode influenciar negativamente na realização de atividades instrumentais de vida diária, tal qual recordar-se dos medicamentos e agendar compromissos.³

Voguel et al (2007) realizaram uma revisão bibliográfica de trinta e dois estudos que correlacionavam IC e dano cognitivo. As áreas cognitivas mais comumente abordadas foram memória, atenção, solução de problemas e velocidade do processamento da informação. Grande parte dos estudos incluía a aplicação de escalas de humor para rastreamento de sintomas de ansiedade e depressão. Apenas oito estudos avaliaram o nível de inteligência pré-mórbido do paciente, utilizando principalmente a Escala de inteligência de adultos de Wechsler (WAIS) ou o *National adult reading test* (NART). Grande parte dos estudos utilizava testes de rastreamento cognitivo, como o *Mini mental state examination* (MMSE) ou o *Hodking abbreviated mental test* (AMT). Os resultados desta revisão indicaram que a IC está associada a um padrão de comprometimento cognitivo generalizado, o que inclui prejuízos principalmente em memória, atenção e flexibilidade mental. Além disso, observou-se presença de altos índices de sintomas depressivos nessa população.³⁶

MacDonald & cols (2021) analisaram o impacto da fragilidade na mortalidade após o transplante cardíaco. A avaliação da fragilidade ocorreu em até seis meses antes da cirurgia e se baseou no conceito de Fried somado a avaliação cognitiva, mensurada através da escala de rastreamento MoCA. Os autores revisaram os resultados de pós-transplante de 140 pacientes e a amostra indicou 30% de pacientes frágeis e 69% de não frágeis. Os resultados mostraram que a taxa de sobrevivência no pós-transplante em 1 ano foi de 64% nos frágeis contra 95% nos não-frágeis. Além disso, o tempo de internação em UTI foi superior em dois dias e o tempo de internação hospitalar foi superior em sete dias quando comparada a população frágil com a não frágil.¹²

De acordo com Denfeld et al (2023) o dano cognitivo é altamente prevalente em pacientes com IC avançada, é clinicamente sub diagnosticado e está associado a resultados ruins em saúde. Na revisão de literatura realizada pelos pesquisadores a adição do comprometimento cognitivo à avaliação da fragilidade demonstrou melhorar a avaliação geral de risco fornecida por medidas padrão de fragilidade em pacientes

hospitalizados; esteve associada a pior prognóstico em pacientes em fila de espera para o transplante cardíaco e a pior prognóstico na sobrevivência de 12 meses após o transplante. Deste modo, os autores defendem que o estudo da cognição provê informações prognósticas adicionais e sugerem que a cognição seja um domínio adicional na avaliação da fragilidade.⁶²

Apesar de sua prevalência, a correlação entre fragilidade cognitiva e IC avançada segue pouco estudada e descrita na prática clínica, o que implica em carência na elaboração de diretrizes e estratégias de avaliação eficazes. No caso do transplante cardíaco, a importância do aspecto cognitivo incide fortemente na adesão do paciente ao tratamento imunossupressor imperativo no transplante. A detecção precoce dos prejuízos na cognição auxilia na provisão de recursos para otimizar e mobilizar a independência funcional do paciente, além de reduzir o risco de autogerenciamento. Trata-se de uma oportunidade para o planejamento de intervenções e para melhores resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca grave.^{2,3,6,9}

1.5 Depressão

A depressão é três vezes maior em pacientes com evento cardíaco em relação à população geral e está descrita como variável independente no aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. O uso de testes de triagem para sintomas depressivos e a implementação de tratamento eficaz para a doença são ferramentas importantes na obtenção de melhores resultados clínicos.^{3,37}

Um estudo prospectivo apontou a depressão como um preditor para mortalidade e maior número de hospitalizações em pacientes com IC. A amostra contou com 130 pacientes ambulatoriais e avaliou a prevalência de sintomas depressivos através do Inventário Beck de depressão (BDI). Durante um período de seis anos, todos os dados de mortalidade e internações motivadas por complicações cardiovasculares foram registrados e correlacionados à presença de sintomas depressivos. Os resultados indicaram que 44% dos pacientes apresentavam sintomas depressivos; 62 pacientes foram a óbito, dentre os quais 61% pontuaram sintomas depressivos; e 49 pacientes foram hospitalizados, dentre os quais 38% possuíam sintomas depressivos.³⁸

Uma revisão sistemática com meta análise sobre a correlação entre depressão e fragilidade investigou 24 estudos e identificou uma prevalência global de depressão em 38%. Pacientes com fragilidade tinham risco aumentado de depressão (40%) e aqueles com depressão tinham maior chances de fragilidade. Dois estudos demonstraram que a fragilidade aumentava o risco de depressão incidente.³⁹

De acordo com Denfeld et al (2023) a depressão é uma comorbidade comum entre adultos com IC e aumenta sua prevalência à medida que o quadro clínico piora. Os autores defendem a avaliação de sintomas depressivos em todos os estágios da doença, antes e após a instalação de dispositivos de assistência ventricular ou realização de transplante cardíaco. Na declaração de consenso eles apontam que a presença da depressão em pacientes com IC avançada encaminhados ao transplante cardíaco não fortaleceu a relação entre fragilidade e mortalidade após terapias cirúrgicas avançadas. No entanto, sugerem que a presença de depressão em pacientes com IC submetidos a terapias avançadas provavelmente terá um impacto maior nos resultados centrados no paciente, como qualidade de vida e funcionamento físico.⁶²

1.6 Racional para o estudo

Apesar dos avanços recentes no conhecimento sobre fragilidade em cardiologia, ainda são escassas as investigações que avaliam a prevalência e o impacto da fragilidade cognitiva e dos sintomas depressivos nos desfechos de pacientes candidatos ao transplante cardíaco. No contexto brasileiro, não foram identificados estudos que abordem essas questões, o que reforça a relevância da presente pesquisa. Além disso, trata-se de uma população com características particulares quando comparada a outras coortes internacionais, uma vez que grande parte dos pacientes aguarda o transplante em suporte inotrópico contínuo, predominantemente dobutamina, e com o uso de balão intra-aórtico.

Adicionalmente, a identificação da variável cognitiva por meio de uma ferramenta mais robusta de avaliação neuropsicológica, como o WASI, configura um aspecto inovador do estudo, alinhando-se a recomendações de pesquisas anteriores que questionam a utilização de testes de rastreio para mensurar fragilidade cognitiva.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Avaliar o impacto de fragilidade cognitiva em pacientes em fila de transplante cardíaco no desfecho morte censurado pelo transplante.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar a prevalência de fragilidade cognitiva em pacientes em fila de transplante cardíaco com enfoque em uma análise mais refinada da cognição através da escala Wechsler abreviada de inteligência (WASI);
- Comparar as ferramentas MoCA e WASI no constructo da fragilidade cognitiva;
- Correlacionar a presença de fragilidade física e cognitiva com sintomas depressivos;
- Avaliar o impacto da fragilidade cognitiva no desfecho morte por todas as causas em pacientes em fila de transplante cardíaco;
- Avaliar mortalidade pós-transplante de acordo com a presença de fragilidade;
- Comparar o escore de fragilidade cognitiva antes e depois do transplante.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho e população do estudo

Foram convidados a participar do estudo os pacientes adultos acompanhados no Instituto do Coração (InCor) / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), com diagnóstico de insuficiência cardíaca, recém incluídos em lista de transplante no período de dezembro de 2018 a maio de 2024. Foram incluídos no estudo todos os sujeitos que concordaram com a participação voluntária e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa HC-FMUSP, sob o registro CAAE 97526818.4.0000.0068.

A avaliação e coleta de dados dos pacientes ocorreu em até 30 dias a partir da data de inclusão em fila. Após a assinatura do TCLE (Anexo A), foram aplicados os testes de avaliação da fragilidade física de Fried, os testes MoCA e WASI para avaliação cognitiva, além do inventário de humor BDI para avaliação dos sintomas depressivos.

O tempo total de avaliação da fragilidade cognitiva variou entre sessenta e cento e vinte minutos, a depender do nível de escolaridade e desempenho do participante. A bateria de avaliação neuropsicológica prevê a interrupção das tarefas após uma sequência de erros consecutivos, o que diminui a possibilidade de aversão à tarefa e da exposição excessiva à frustração ou ao desgaste do paciente diante de um desempenho ruim. O tempo de avaliação do inventário Beck de depressão é livre e, embora seja um instrumento autoaplicável, todas as questões eram lidas pela pesquisadora que aguardava a compreensão e o tempo de resposta do paciente. Todas as avaliações de fragilidade cognitiva e sintomas depressivos foram realizadas por uma única pesquisadora[†].

Houve uma entrevista breve inicial com o paciente sobre dados sociodemográficos para coletar informações como estado civil, raça declarada, renda mensal, profissão, histórico psiquiátrico, hábitos e estilo de vida. Os dados clínicos

[†] As medidas de fragilidade física foram realizadas pela pesquisadora e fisioterapeuta Erika Tiemi Ikeda e são parte da pesquisa intitulada "Prevalência e principais desfechos da síndrome da fragilidade e sarcopenia em pacientes em fila de transplante cardíaco", da qual este é um subprojeto (CAAE 97526818.4.0000.0068).

dos pacientes foram coletados através de prontuário eletrônico e o banco de dados foi confeccionado na plataforma *REDCap*⁵⁷.

Os critérios de inclusão e exclusão do estudo encontram-se descritos a seguir.

a) Critérios de Inclusão

- pacientes com idade maior que 18 anos, de ambos os sexos;
- pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias listados para o transplante cardíaco no InCor;
- pacientes listados para o transplante em até 30 dias após a data de inclusão em fila.

b) Critérios de Exclusão

- quadro clínico incompatível com a aplicação das ferramentas de avaliação da cognição e depressão (sonolência, rebaixamento de nível de consciência, *delirium*, confusão mental, entre outros);
- protocolo de avaliação incompleto, por descompensação clínica do paciente ou recusa ao longo do processo;
- barreira linguística, pois o protocolo neuropsicológico possui tarefas verbais específicas da língua portuguesa.

3.2 Desfechos a serem analisados

a) Desfecho primário

Óbito censurado pelo transplante.

b) Desfechos secundários

Óbito por todas as causas.

O seguimento dos pacientes foi realizado pelo período de 1 ano ou até o transplante ou óbito, caso esses eventos acontecessem dentro do tempo de seguimento previsto pelo estudo.

O período de seguimento de 1 ano foi instituído individualmente para cada participante, contando-se a partir da data de entrada do sujeito no estudo.

3.3 Critérios diagnósticos e definições

3.3.1 Fragilidade física

Para avaliação da fragilidade física foram adotados os 5 critérios de Fried, descritos anteriormente. Diante das divergências de métricas na literatura, encontra-se abaixo a descrição do método de avaliação utilizado por este estudo em cada variável.

- Perda de peso: considerou-se o autorrelato de perda de peso não intencional de 3 kg no último mês (aproximadamente 5% do peso corpóreo) ou 6 kg nos últimos 6 meses (aproximadamente 10% do peso corpóreo);^{24, 40,41,54}
- Exaustão: através de duas perguntas norteadoras do *Depression Scale* (CES-D), adaptadas ao nosso idioma da seguinte forma: “Eu sinto que tudo que faço exige muito esforço” e “Eu não consigo fazer nada”. A exaustão era assinalada quando o sujeito de pesquisa assentia positivamente a qualquer uma dessas questões no intervalo dos três últimos dias antecedentes à entrevista;^{24,40,41,54}
- Força muscular: através da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar®, seguindo sempre que possível as recomendações da *CIF* (AHT). Três medidas da mão dominante e não dominante foram realizadas e a maior delas foi registrada no estudo. A nota de corte estabelecida para caracterizar fraqueza muscular para homens foi < 27 kg/força e para mulheres < 16 kg/força;^{24,40,41,54,58}
- Teste de velocidade da marcha: através do teste de 5 metros, sendo que uma distância de 2 metros antes e depois do intervalo determinado foi utilizada como adaptação. O cronômetro era ligado após a passagem do primeiro pé da linha de largada e interrompido após a passagem dos dois pés na linha de chegada. O indivíduo era orientado a andar em seu passo normal sendo considerada baixa velocidade o tempo < 0,83 m/s (ou > 6s), muita baixa velocidade < 0,65 m/s (ou > 7,7s) e extrema baixa velocidade <0,50 m/s (ou > 10s).^{42,43} Pacientes com limitações e necessidade irrestrita de permanência no leito (uso de balão intra-aórtico, dispositivo de assistência ventricular ou uso de drogas vasoativas em altas dosagens) não realizaram esse item e, automaticamente, receberam a pontuação mais baixa;

- Nível de atividade física: através de autorrelato do paciente em resposta a pergunta adaptado ao nosso idioma “Quanto tempo você dispende em atividades que gastam nível de energia baixo ou moderado, como fazer jardinagem, lavar o carro, caminhar ou subir escadas?”. Respostas abaixo de 3 vezes ao mês foram consideradas inatividade física.^{24 40,41,54}

A classificação da fragilidade física, de acordo com Fried, nomeia o paciente como não frágil na ausência de alterações (0 pontos), pré-frágil na presença de 1 ou 2 pontos e como frágil na presença de 3 ou mais pontos dos cinco critérios avaliados (tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de classificação da fragilidade física de Fried

Classificação	Pontuação (5 pontos)
Não frágil	0 pontos
Pré-frágil	1 ou 2 pontos
Frágil	≥ 3 pontos

3.3.2 Montreal cognitive assessment (MoCA)

Instrumento breve de rastreio cognitivo que tem se mostrado prático e eficaz na distinção de desempenhos entre adultos com cognição normal e com declínio cognitivo. A ferramenta avalia oito domínios (tabela 2) e tem pontuação máxima de 30 pontos, desempenhos < 26 pontos indicam déficit cognitivo e escores ≥ 26 pontos representam ausência de dano cognitivo. Para adultos com escolaridade inferior a 12 anos, a validação para a população brasileira mantém a nota de corte de 26 pontos e fornece um ponto extra ao resultado. A folha de respostas do teste encontra-se no Anexo B.

Tabela 2 - Estrutura Montreal cognitive assessment (MoCA)

DOMÍNIO COGNITIVO	TAREFA	PONTUAÇÃO
Funções executivas	<i>Trail making test</i> (adaptado)	1 ponto
	Fluência verbal fonêmica	1 ponto
	Abstração verbal	1 ponto
Capacidade Visuoespacial	Desenho do relógio	3 pontos
	Cópia de figura bidimensional (cubo)	1 ponto
Memória	Evocação de palavras	5 pontos
Atenção e memória de trabalho	Memória de dígitos (sentido direto)	1 ponto
	Memória de dígitos (sentido indireto)	1 ponto
	Tarefa de atenção sustentada	1 ponto

	Subtração em série de 7	3 pontos
Linguagem	Nomeação de 3 animais poucos familiares	3 pontos
	Repetição de 2 frases sintaticamente complexas	2 pontos
	Fluência verbal fonêmica	
Orientação	Temporal	4 pontos
	Espacial	2 pontos

Fonte: Freitas et al (2010). MoCA= Montreal Cognitive Assessment; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência

3.3.3 Escala Wechsler abreviada de inteligência (WASI)

Instrumento de avaliação da inteligência que possui aplicação individual e abarca a faixa etária de 6 a 89 anos. A bateria fornece informações sobre os coeficientes de inteligência total (QIt), de execução (QIe) e verbal (QIv) a partir de quatro subtestes (vocabulário, cubos, semelhanças e raciocínio matricial) que avaliam diversos aspectos cognitivos, como conhecimento verbal, processamento de informação visual, raciocínio espacial e não verbal, inteligência fluida e cristalizada. O tempo de aplicação do instrumento varia entre 30 e 60 minutos, de acordo com o desempenho do paciente.^{33,34}

O subteste Vocabulário possui 4 itens apresentados em forma de figuras e 38 itens representados por palavras em que o paciente precisa responder o significado do estímulo exposto. Em Cubos, o examinando utiliza cubos coloridos para produzir até 13 figuras de duas cores, dentro de um tempo limite para cada montagem. O subteste Semelhanças tem como objetivo identificar figuras semelhantes, nos primeiros quatro itens e explicar como dois objetos ou conceitos se parecem nos itens sequenciais. Em Raciocínio Matricial uma parte de cada figura (item) está faltando, e o paciente deve completá-la e dizer qual das cinco opções de respostas é a correta.⁴ As folhas de respostas do instrumento estão ilustradas no Anexo C e fornecem um panorama geral da escala.

Deste modo, o teste gera escores de QI total, QI de execução e QI verbal e a classificação em 7 níveis: muito superior (> 130 pontos), superior (120 a 129 pontos), médio superior (110 a 119 pontos), médio (90 a 109 pontos), médio inferior (80 a 89 pontos), limítrofe (70 a 79 pontos) e retardo (< 69 pontos).

Neste estudo, para classificação de dano cognitivo, seguiu-se o mesmo padrão do MoCA e a média populacional foi o balizador de pontos. Deste modo, pacientes com escores ≥ 90 , desempenho dentro ou acima da média populacional, foram

classificados sem dano cognitivo e pacientes com escores < 90, desempenho abaixo da média populacional, foram classificados com presença de dano cognitivo.

A Tabela 3 apresenta a estrutura da WASI e as variáveis cognitivas examinadas em cada subteste da ferramenta.^{48,49}

Tabela 3 - Estrutura da Escala Wechsler abreviada de inteligência (WASI)

TAREFA	ÁREA	DOMÍNIOS ANALISADOS
Cubos	Execução	Capacidade de organização e processamento visuoespacial Velocidade de percepção e organização Resolução de problemas
Raciocínio Matricial	Execução	Habilidade fluida e organização da percepção Habilidade de planejamento e previsão Coordenação visual e percepto-motora Atenção
Vocabulário	Verbal	Competências lexicais Integração linguística Expressão de pensamento
Semelhanças	Verbal	Raciocínio lógico e abstração Formação de conceitos e categorias Capacidade de síntese e integração de conceitos Flexibilidade mental Memória imediata

WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência

Embora grande parte dos estudos sobre fragilidade utilize escalas de rastreio cognitivo, diversos autores têm destacado a necessidade de uma exploração aprofundada da cognição. Nesse sentido, a opção por uma ferramenta mais robusta de avaliação da inteligência tem como propósito fornecer dados mais consistentes e uma análise refinada do desempenho cognitivo dos candidatos ao transplante cardíaco.

A aplicabilidade do instrumento ao contexto hospitalar e a validação para a população brasileira fornecem o escopo necessário para o fortalecimento da variável cognitiva na presente pesquisa.

3.3.4 Fragilidade cognitiva (CogF)

A terminologia fragilidade cognitiva (CogF) é designada quando há, simultaneamente, a ocorrência de fragilidade física e prejuízo cognitivo na ausência de quadros demenciais. Na literatura, a construção da CogF parte de uma versão modificada dos 5 critérios de Fried somada a presença de dano cognitivo. Logo, a variável cognitiva entra como um sexto critério da avaliação de Fried.

É importante sublinhar que as apresentações dos dados de MoCA e WASI fazem referência a medidas da cognição isoladas enquanto os dados intitulados fragilidade cognitiva são aqueles em que foi adicionado 1 ponto da variável cognitiva (MoCA ou WASI) à avaliação da fragilidade física. Desta forma, pacientes classificados com dano cognitivo receberam 1 ponto e sem dano cognitivo receberam 0 pontos na construção do fator combinado (CogF).

Por fim, para a somatória e construção do conceito de fragilidade cognitiva, a partir de qualquer uma das duas escalas, pacientes foram classificados como frágeis se escores ≥ 3 dos 6 domínios estivessem presentes e como não frágeis se escores < 3 dos 6 domínios estivessem afetados (tabela 4).

Tabela 4 - Critérios de classificação da fragilidade cognitiva para MoCA e WASI

Classificação	Pontuação (6 pontos)
Não frágil	< 3 pontos
Frágil	≥ 3 pontos

MoCA= Montreal *cognitive assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência

A maior parte dos estudos que correlacionam fragilidade cognitiva e transplante utiliza testes de rastreio, em especial o MoCA. No presente estudo optou-se por utilizar o MoCA e uma bateria neuropsicológica refinada, a WASI, para avaliar se uma ferramenta robusta da cognição é preditora de resultados fidedignos.

Para avaliação e exclusão de quadros demenciais, conforme preconiza a definição do termo, houve análise do prontuário e avaliação inicial do paciente através de entrevista semiestruturada, somados a interação com equipe assistencial antes de abordar o paciente quanto a sua participação voluntária no estudo e condição clínica favorável. Tais medidas ocorreram para mitigar o risco da inserção de pacientes com quadros de alteração de nível de consciência e *delirium* no estudo.

3.3.5 Inventário Beck de depressão (BDI)

Instrumento autoaplicável composto por 21 itens (Anexo D) cujo objetivo é medir a presença e intensidade de sintomas depressivos. O teste pode ser utilizado a partir da faixa etária de 13 anos até a terceira idade. A aplicação dura cerca de dez minutos, contudo não existe um tempo limite para o preenchimento das respostas. O paciente responde a questões referentes à tristeza, pessimismo, sensação de

fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideação suicida, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, fadiga, preocupação somática e alterações de sono, apetite, peso e libido. Resultados até 13 pontos indicam ausência de sintomas depressivos; de 14 a 19 pontos, sintomas de depressão leve; de 20 a 28 pontos, sintomas de depressão moderada e de 29 a 63 pontos, sintomas de depressão grave.⁵⁰

3.4 Análise estatística

3.4.1 Cálculo amostral

Para o cálculo amostral, tendo como objetivo primário o impacto da fragilidade cognitiva na mortalidade em pacientes em fila de transplante cardíaco, considerando a presença de frágeis em relação aos não frágeis na ordem de 4:1 (dados da literatura) e assumindo uma taxa de eventos de 30% em 6 meses, estimou-se uma amostra de 150 pacientes, visando um poder estatístico de 80% e erro do tipo I de 0,05. A previsão da coleta teve uma estimativa de três anos, considerando a média anual de 50 transplantes realizados pela Instituição.

3.4.2 Análise estatística

A análise estatística foi conduzida utilizando abordagens apropriadas ao delineamento longitudinal do estudo e à presença de desfechos competitivos.

As variáveis contínuas foram apresentadas com estatísticas descritivas, incluindo o número de participantes disponíveis para análise, média e desvio padrão com uma casa decimal e o p-valor, quando aplicável, calculado pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney não pareado.

Para variáveis categóricas, foram apresentadas as frequências absolutas e relativas com uma casa decimal e o p-valor, quando aplicável, calculado pelo teste exato de Fisher. Para variáveis categóricas dicotômicas avaliadas em medidas pareadas, empregou-se o teste de McNemar.

Em todas as análises inferenciais, adotou-se nível de significância de 5%. Os pontos de corte para a definição das fragilidades física e cognitiva foram tomados a partir da literatura.

O tempo até a ocorrência dos eventos de interesse foi analisado por meio de gráficos de incidência cumulativa e os valores de p correspondentes às comparações entre grupos foram calculados pelo teste de Log-rank. Além disso, ajustou-se o modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliar a associação entre as variáveis explicativas e o tempo até o evento de interesse.

Todas as variáveis existentes no *baseline* foram testadas nas tabelas univariadas. As variáveis que possuíam $p < 0,200$ (com exceção da fragilidade) foram testadas no modelo multivariado, entretanto antes de realizar esses testes, foram selecionadas as variáveis que apresentavam relevância clínica. Ao final, foi realizado o procedimento *stepwise*, mantendo-se no modelo apenas aquelas variáveis que se mostraram estatisticamente significativas após o ajuste ($p < 0,05$).

Para avaliação do desfecho óbito por todas as causas, empregou-se o modelo de análise de riscos competitivos, considerando-se óbito como evento de interesse e o transplante como evento competidor. Nestas análises foram construídas curvas de incidência cumulativa (*cumulative incidence function*, CIF) e para avaliar a associação entre variáveis independentes e o risco do evento de interesse, empregou-se o modelo de riscos proporcionais de subdistribuição de Fine-Gray.

Foi estimado o efeito das covariáveis sobre a incidência cumulativa do evento de interesse, considerando a presença de um evento concorrente. Os resultados foram expressos em razões de risco subdistributivo (*Subdistribution hazard ratios* – SHR), com respectivos intervalos de confiança de 95%. Nestas análises, foram ajustados modelos proporcionais padrão, assumindo efeito constante da covariável; modelos com covariáveis dependentes do tempo (TVC), visando capturar potenciais variações do efeito da fragilidade ao longo do seguimento e modelos ajustados por variáveis clínicas, conforme relevância.

Ainda sobre estas análises, é importante ressaltar que o *subdistribution hazard ratio* (SHR) representa o efeito da variável sobre a probabilidade cumulativa de ocorrência do desfecho ao longo do tempo, incorporando adequadamente a influência dos eventos competitivos. Valores de SHR superiores a 1 indicam aumento do risco subdistributivo do evento de interesse (neste caso, morte pré-transplante), enquanto valores inferiores a 1 indicam redução desse risco.

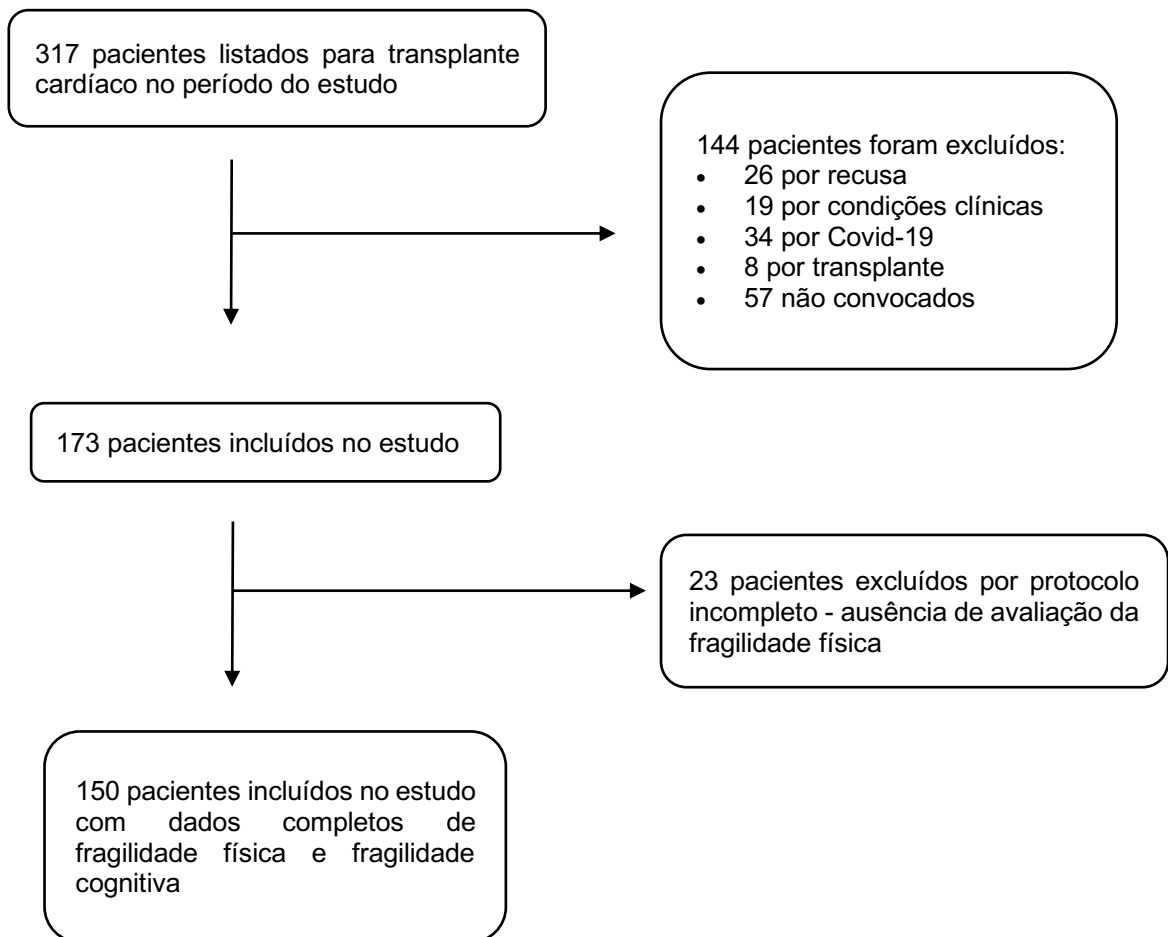
O tempo de seguimento foi calculado a partir da data da inscrição em fila até a ocorrência do evento de interesse (óbito), ocorrência de desfecho competitivo (transplante) ou término do acompanhamento, o que ocorresse primeiro.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa R⁵¹, versão 4.3 e do programa Stata⁶⁵.

4 RESULTADOS

Entre dezembro de 2018 e maio de 2024, 317 pacientes foram avaliados para inclusão no estudo considerando a inserção em lista de transplante cardíaco em nossa instituição. No total, 173 pacientes foram avaliados na fase pré-transplante e 150 pacientes foram incluídos no estudo e tiveram seus dados completos de fragilidade física e cognitiva coletados. A figura 1 ilustra o fluxograma de seleção e seguimento dos pacientes.

Figura 1 - Fluxograma de seleção e seguimento dos pacientes



4.1 Características gerais da população

As características gerais da população, condições demográficas, socioeconômicas, clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas encontram-se descritas na tabela 5.

Tabela 5 - Características gerais da população

	Valor (N=150)
Idade (anos)	49,8 ±10,4
Sexo Masculino	105 (70)
Raça	
Branca	46 (30,7)
Negra/Parda	101 (67,3)
Escolaridade (anos)	8,9 ± 4,8
Estado civil casado (a)	77 (51,3)
Renda mensal (nº salários-mínimos)	1,8 ± 1,8
Etiologia da doença	
Chagásica	53 (35,3)
Isquêmica	18(12)
Dilatada	49 (32,7)
Fatores de risco	
Comorbidades	87(58)
Hipertensão	53(60,9)
Diabetes melitus	27(31)
Dislipidemia	37(42,5)
Insuficiência Renal	32(36,8)
Tabagismo	54(36)
Alcoolismo	61(40,7)
Histórico Saúde Mental	82(54,7)
Classificação IMC	
Abaixo do normal	25(16,7)
Normal	84(56)
Medicações em uso	
IECA	42(28)
BRA	9(6)
Hidralazina	71(47,3)
Isossorbida	44(29,3)
Espironolactona	111(74)
Betabloqueador	24(16)
Furosemida	130(86,7)
Sacubitril-valsartana	5(3,3)
ISGLT2	2(1,3)
Digoxina	7(4,7)
Droga vasoativa	133(88,7)
Dobutamina	131(98,5)
Milrinone	15(11,3)
Nitroprussiato de sódio	43(32,3)
BIA	47(31,3)
INTERMACS	
II	53(35,3)
III	92(61,3)
IV	5(3,3)
Classificação BDI	
Ausência de sintomas	84(56)
Sintomas leves	38(25,3)

Sintomas moderados	16(10,7)
Sintomas graves	12(8)
Exames	
Hemoglobina (g/dL)	10,8 ± 1,9
Ureia (mg/dL)	57,3 ± 30
Creatinina (mg/dL)	1,4 ± 0,6
Função do VD	
Leve/discreta	41 ± 27,3
Moderada	61 ± 40,7
FEVE	25 ± 8,1

As variáveis categóricas estão expressas e número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média \pm DP). IECA= Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA= Bloqueadores do receptor de angiotensina II; ISGLT2= Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica; IMC= Índice de massa corpórea; BIA= balão intra-aórtico; INTERMACS= *Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*; BDI= Inventário Beck de depressão; VD= ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Quanto aos dados socioeconômicos, a maioria dos pacientes do estudo era do sexo masculino (70%), de raça autodeclarada negra/parda (67,3%), com média de idade de 49,8 (\pm 10,4) anos, média de escolaridade de 8,9 (\pm 4,8) anos, estado civil casado (51,3%), média salarial de 1,8 (\pm 1,8) salários-mínimos[‡].

A etiologia predominante foi a chagásica (35%), seguida por cardiomiopatia dilatada (32%) e isquêmica (12%). Em relação às comorbidades, observou-se que 60,9% dos pacientes apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial (HAS); 31% de diabetes mellitus (DM); 42,5% dislipidemia; 36,8% insuficiência renal aguda (IRA); 36% histórico de uso de tabaco e 40,7% de uso de álcool.

Quanto ao histórico em saúde mental, 54,7% referiram algum tipo de tratamento nessa modalidade, sendo que 29% faziam uso de medicação psicotrópica apenas durante a hospitalização; 31% uso de psicotrópicos ao longo da vida; 15% acompanhamento psiquiátrico e 27% psicoterapia. Em escala de avaliação dos sintomas depressivos (BDI), 44% da amostra foi classificada com a presença de sintomas depressivos.

Quanto ao índice de massa corpórea (IMC), 56% dos pacientes encontravam-se dentro da faixa interpretada como normal para essa classificação.

Em relação à condição clínica dos pacientes, de acordo com a classificação baseada em *Interagency registry for mechanically assisted circulatory* (INTERMACS), a maioria dos pacientes encontrava-se em INTERMACS III (61%) e INTERMACS II (35%).

[‡] Segundo o IBGE, a renda mensal relatada corresponde à Classe Social D/E (até 3 salários-mínimos). Na amostra, 38,6% dos pacientes declararam receber 1 salário-mínimo, 18% recebiam 2 salários e 18% não tinham renda.

Quanto aos medicamentos, 86% estavam em uso de diurético de alça; 81% de IECA /BRA ou hidralazina e nitrato; 74% de espironolactona; 16% de betabloqueador e menos de 5% da população fazia uso de sacubitril-valsartana ou inibidores de SGLT2. Nesta casuística, 133 (88,7%) pacientes faziam uso de droga vasoativa, destes 131 (98,5%) estavam em uso de dobutamina, 11,3% de milrinone e 0,8% de nitroprussiato de sódio. Menos de 1% dos pacientes faziam uso de vasopressores como noradrenalina e/ou vasopressina. Quanto ao uso de dispositivos, 31% da amostra utilizava balão intra-aórtico (BIA) e nenhum paciente fazia uso de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO).

Quanto às variáveis laboratoriais, observou-se média de níveis de hemoglobina de 10,8 (\pm 1,9) g/dl, ureia 57 (\pm 30) g/dl e creatinina 1,4 (\pm 0,6). Em relação aos dados ecocardiográficos, a média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de 25 (\pm 8) e 40% dos pacientes apresentavam disfunção do ventrículo direito (VD) moderada.

4.2 Avaliação cognitiva por MoCA e WASI

A tabela 6 apresenta a avaliação da cognição mensurada pelo MoCA. A média de resultados da amostra foi 20,5 (\pm 5) pontos. Deste modo, na classificação geral do MoCA, 127 (84,7%) pacientes obtiveram desempenho abaixo da média populacional e foram classificados com presença de dano cognitivo enquanto e 23 (15,3%) pacientes estiveram acima da média populacional e foram considerados sem dano cognitivo.

Entre os domínios avaliados, destacaram-se menores escores em memória (2,5 \pm 1,5 pontos), atenção (3,2 \pm 1,7 pontos) e abstração (1,0 \pm 0,8 pontos). O item orientação foi o mais preservado na amostra (5,6 \pm 0,6), seguido por nomeação (2,6 \pm 0,6), linguagem (2,0 \pm 0,8), e habilidades visuoespaciais (2,7 \pm 1,5).

Tabela 6 - Avaliação da cognição mensurada por MoCA

	Valor (n-150)
VISUOESPACIAL (máximo 5 pontos)	2,7 \pm 1,5
Teste de lógica	76(50,7)
Cubo	49(32,7)
Contorno relógio	140(93,3)
Números do relógio	75(50)
Ponteiros do relógio	68(45,3)
NOMEAÇÃO (máximo 3 pontos)	2,6 \pm 0,6

	Valor (n-150)
Leão	146(97,3)
Rinoceronte	106(70,7)
Camelo	138(92)
ATENÇÃO (máximo 6 pontos)	3,2 ± 1,7
Atenção - sequência de números	0,9 ± 0,8
Sequência 21854	55(36,7)
Sequência 742	83(55,3)
Atenção - letras	0,7 ± 0,4
Menor do que 2 erros	106(70,7)
Maior ou igual a 2 erros	42(28)
Atenção - subtrações	1,6 ± 1,0
4 ou 5 subtrações corretas	41(27,3)
2 ou 3 subtrações corretas	28(18,7)
1 subtração correta	59(39,3)
0 subtrações corretas	21(14,0)
LINGUAGEM (máximo 3 pontos)	2 ± 0,8
Linguagem - frases	1,5 ± 0,6
Frase 1 correta	127(84,7)
Frase 2 correta	103(68,7)
Linguagem – fluência	0,4 ± 0,5
Menos do que 11 palavras com F	87(58)
11 ou mais palavras com F	63(42)
ABSTRAÇÃO (máximo 2 pontos)	1 ± 0,8
Trem - Bicicleta	104(69,3)
Relógio - Régua	50(33,3)
MEMÓRIA (máximo 6 pontos)	2,5 ± 1,5
Rosto	75(50)
Veludo	75(50,7)
Igreja	77(51,3)
Margarida	55(36,7)
Vermelho	97(64,7)
ORIENTAÇÃO (máximo 6 pontos)	5,6 ± 0,6
Dia do mês	115(76,7)
Mês	145(96,7)
Ano	143(95,3)
Dia da semana	138(92)
Lugar	149(99,3)
Cidade	147(98)
MoCA (máximo 30 pontos)	20,5 ± 5
CLASSIFICAÇÃO MoCA	
Abaixo da média populacional (< 26 pontos)	127(84,7)
Acima da média populacional (≥ 26 pontos)	23(15,3)

As variáveis categóricas estão expressas em número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média ± DP). MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*.

O desempenho cognitivo avaliado pelo teste neuropsicológico WASI está representado na tabela 7. Em nossa amostra, a média do coeficiente de inteligência total (QIt) foi 73,4 (±14,9) sendo que 127 (84,7%) pacientes obtiveram desempenho abaixo da média populacional e foram classificados com a presença de dano cognitivo e 23 (15,3%) pacientes pontuaram acima da média populacional e foram considerados com ausência de dano cognitivo.

A maior parte dos pacientes performou abaixo da média populacional nos desempenhos verbais e de execução. Quanto ao coeficiente de inteligência de execução (QIe) a média foi 73,6 (±14,9) e 84% da amostra ficou abaixo da média

nessa categoria. Quanto ao coeficiente de inteligência verbal (Qlv) a média foi 78,8 ($\pm 15,6$) e 76% da amostra ficou abaixo da média nessa categoria. Observa-se que há um comprometimento cognitivo global, entretanto o QI de execução evidenciou piores desempenhos em tarefas de inteligência fluida, que envolvem raciocínio abstrato, solução de problemas novos e atenção concentrada. O QI verbal, por sua vez, apresentou relativa preservação de habilidades linguísticas e vocabulário, refletindo aspectos de inteligência cristalizada.

Tabela 7 - Avaliação da cognição mensurada por WASI

	Valor (n=150)
QI Execução	73,6 \pm 14,9
Classificação QI Execução	
Retardo	65(43,3)
Limítrofe	39(26)
Médio Inferior	22(14,7)
Médio	22(14,7)
Médio Superior	2(1,3)
QI Verbal	78,8 \pm 15,6
Classificação QI Verbal	
Retardo	47(31,3)
Limítrofe	36(24)
Médio Inferior	31(20,7)
Médio	30(20)
Médio Superior	4(27)
Superior	1(0,7)
Muito Superior	1(0,7)
QI Total	73,4 \pm 15,2
Classificação QI Total	
Retardo	72(48,0)
Limítrofe	35(23,3)
Médio Inferior	20(13,3)
Médio	17(11,3)
Médio Superior	6(4)
Classificação WASI	
Abaixo da média populacional (QiT < 90)	127(84,7)
Acima da média populacional (QiT \geq 90)	23(15,3)

As variáveis categóricas estão expressas em número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média \pm DP). QI=coeficiente de inteligência; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência

4.3 Comparação entre as ferramentas da cognição MoCA e WASI

A análise de concordância entre os dois testes de avaliação da cognição utilizados no estudo está ilustrada na tabela 8. Pode-se afirmar que MoCA e WASI apresentam alto nível de concordância, conforme indicado pelo coeficiente Kappa não ponderado ($k=0,840$; intervalo de confiança de 95%: 0,773–0,908; $p < 0,001$), com uma taxa de concordância de 88%.

Tabela 8 - Análise de concordância entre MoCA e WASI

Tipo	Kappa IC (95%)	z	p-valor
Não Ponderado	0,840 (0,773 – 0,908)	24,360	<0,001
Taxa de concordância (%)	88,0		

MoCA= Montreal *cognitive assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência

4.4 Prevalência de fragilidade física e cognitiva

Os dados gerais das avaliações de fragilidade física e cognitiva estão representados na tabela 9.

De acordo com os critérios da fragilidade física de Fried, dos 150 pacientes avaliados, 118 (78,7%) foram classificados como frágeis, 32 (21,3%) como pré-frágeis e 0 (0%) como não frágeis. Deste modo, considera-se a prevalência da fragilidade física no estudo de 78,7%.

A média em pontos totais, obtida na avaliação dos 5 fatores descritos por Fried, foi de 3,3 ($\pm 1,1$) pontos, sendo que 99,3% da amostra apresentou baixo nível de atividade física, 84,7% velocidade da marcha reduzida, 56% perda de peso não intencional, 46,7% exaustão e 44% diminuição da força palmar.

Em nossa casuística, 56,7% dos pacientes avaliados encontravam-se em UTI e 39,3% em enfermaria, muitos destes priorizados para o transplante, dependentes de droga vasoativa (88,7%) ou de balão intra-aórtico (31,3%). Compreende-se que a restrição ao leito impactou o resultado do quesito baixo nível de atividade física (99,3%), o que pode justificar a ausência de pacientes classificados como não frágeis fisicamente no estudo.

Como descrito no método, pacientes que apresentaram desempenho abaixo da média populacional na avaliação cognitiva, mensurada por MoCA ou WASI, receberam 1 ponto a mais em sua classificação de fragilidade física, somando um total de 6 pontos possíveis. Pacientes foram denominados frágeis cognitivos quando essa somatória foi ≥ 3 pontos. A prevalência da fragilidade cognitiva mensurada por WASI atingiu 86,7% (130) enquanto a fragilidade cognitiva mensurada por MoCA alcançou 88,7% (133).

Em termos numéricos, a média de pontos da classificação CogF MoCA foi 4,2 ($\pm 1,3$) e a média de pontos da classificação CogF WASI foi 4,2 ($\pm 1,2$). Apesar de numericamente semelhantes, os critérios de pontuação das escalas são distintos e a análise pormenorizada mostrou que nem todos os pacientes eram iguais, fato este

também observado na distribuição categórica diferente entre os grupos nas duas escalas.

Tabela 9 - Avaliação da fragilidade física e cognitiva

	Valor (n=150)
FRAGILIDADE FÍSICA (5 pontos)	3,3 ± 1,1
Componentes Fragilidade Física	
Perda de peso não intencional	84(56)
Exaustão	70(46,7)
Diminuição da força palmar	66(44)
Velocidade da marcha reduzida	127(84,7)
Baixo nível de atividade física	149(99,3)
Classificação Fragilidade Física	
Não frágil (0 pontos)	0(0)
Pré-frágil (1-2 pontos)	32(21,3)
Frágil (≥ 3 pontos)	118(78,7)
FRAGILIDADE COGNITIVA WASI (6 pontos)	4,2 ± 1,2
Classificação CogF WASI	
Não-Frágil CogF WASI (< 3 pontos)	20(13,3)
Frágil CogF WASI (≥ 3 pontos)	130(86,7)
FRAGILIDADE COGNITIVA MoCA (6 pontos)	4,2 ± 1,3
Classificação CogF MoCA	
Não-Frágil CogF MoCA (< 3 pontos)	17(11,3)
Frágil CogF MoCA (≥ 3 pontos)	133(88,7)

As variáveis categóricas estão expressas e número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média \pm DP). MoCA= Montreal *cognitive assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência

4.4.1 Análises da fragilidade física por Fried

A tabela 10 apresenta as características gerais da população estratificada pela fragilidade física.

A análise da fragilidade física por Fried mostrou que os pacientes frágeis eram majoritariamente da raça negra (72% vs. 50%; $p=0,049$); tinham menor escolaridade ($8,4 \pm 4,8$ vs. $10,7 \pm 4,7$ anos, $p=0,011$); apresentavam pontuação mais alta no escore de depressão ($15,4 \pm 9,5$ vs. $11,4 \pm 6$; $p=0,021$) e menores valores de hemoglobina ($10,5 \pm 1,9$ vs. $11,8 \pm 1,9$, $p=0,001$), apesar de maiores valores de FEVE ($25,6 \pm 8,1$ vs. $22,9 \pm 8,1$, $p=0,002$).

Em relação ao suporte recebido, nota-se que os frágeis apresentavam maior uso de inotrópico, não havendo diferença significativa em relação ao uso de dobutamina, mas com maior uso de milrinone (13,9% vs. 0%; $p=0,041$) e de BIA (36,4% vs. 12,5%, $p=0,010$).

Tabela 10 - Características gerais da população estratificada por fragilidade física

	Pré-frágil (N=32)	Frágil (N=118)	Total (N=150)	p-valor
Idade (anos)	52,8 ±10	49 ± 10,4	49,8 ± 10,4	0,103
Sexo Masculino	25(78,1)	80(67,8)	105(70)	0,286
Raça				
Branco	15(46,9)	31(26,3)	46(30,7)	0,049
Negra/Parda	16(50)	85(72)	101(67,3)	
Escolaridade (anos)	10,7 (4,7)	8,4 (4,8)	8,9 (4,8)	0,011
Estado civil Casado(a)	14(43,8)	63(53,4)	77(51,3)	0,251
Renda (nº salários-mínimos)	2,6 ±2,8	1,6 ±1,4	1,8 ±1,8	0,161
Etiologia da doença				0,666
Chagásica	9(28,1)	44(37,3)	53(35,3)	
Isquêmica	3(9,4)	15(12,7)	18 (12)	
Dilatada	15(46,9)	34(28,8)	49(32,7)	
Fatores de risco				
Comorbidades ¹	22(68,8)	65(55,1)	87(58)	0,226
Hipertensão	16 (72,7)	37(56,9)	53(60,9)	0,310
Diabetes Melitus	4(18,2)	23(35,4)	27(31)	0,183
Dislipidemia	6(27,3)	31(47,7)	37(42,5)	0,133
IRA	7(31,8)	25(38,5)	32(36,8)	0,616
Tabagismo	15(46,9)	39(33,1)	54(36)	0,154
Alcoolismo	16(50)	45(38,1)	61(40,7)	0,232
Histórico em Saúde Mental ²	18(56,3)	64(54,2)	82(54,7)	0,999
Classificação IMC				
Normal	18(56,3)	66(55,9)	84(56)	0,197
Medicações em uso				
IECA	12(37,5)	30(25,4)	42(28)	0,189
BRA	3(9,4)	6(5,1)	9(6)	0,403
Hidralazina	15(46,9)	56(47,5)	71(47,3)	>0,999
Isossorbida	11(34,4)	33(28)	44(29,3)	0,515
Espironolactona	21(65,6)	90(76,3)	111(74)	0,258
Betabloqueador	7(21,9)	17(14,4)	24(16)	0,292
Furosemida	28(87,5)	102(86,4)	130(86,7)	>0,999
Sacubitril-valsartana	1(3,1)	4(3,4)	5(3,3)	>0,999
ISGLT2	0(0)	2(1,7)	2(1,3)	>0,999
Digoxina	1(3,1)	6(5,1)	7(4,7)	>0,999
Droga vasoativa³	25(78,1)	108(91,5)	133(88,7)	0,054
Dobutamina	25(100)	106(98,1)	131(98,5)	>0,999
Milrinone	0(0)	15(13,9)	15(11,3)	0,041
Nitroprussiato de sódio	5(20)	38(35,2)	43(32,3)	0,079
BIA	4(12,5)	43(36,4)	47(31,3)	0,010
ECMO	0(0)	0(0)	0(0)	>0,999
INTERMACS				
II	7(21,9)	46(39)	53(35,3)	0,109
III	23(71,9)	69(58,5)	92(61,3)	
IV	2(6,3)	3(2,5)	5(3,3)	
BDI (Total de pontos)	11,4 ± 6	15,4 ± 9,5	14,6 ± 9	0,021
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	23(71,9)	61(51,7)	84(56)	0,178
Sintomas leves	7(21,9)	31(26,3)	38(25,3)	
Exames				
Hemoglobina (g/dL)	11,8 ± 1,9	10,5± 1,9	10,8 ±1,9	0,001
Ureia (mg/dL)	61,1 ± 35,9	56,3 ± 28,3	57,3 ± 30	0,872
Creatinina (mg/dL)	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,215
Função do VD				
Leve/discreta	6(18,8)	35(29,7)	41(27,3)	0,499
Moderada	16(50)	45(38,1)	61(40,7)	
FEVE	22,9 ± 8,1	25,6 ± 8,1	25 ± 8,1	0,002

As variáveis categóricas estão expressas em número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média ± DP).

IECA= Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA= Bloqueadores do receptor de angiotensina II; ISGLT2= Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica; IMC= Índice de massa corpórea; BIA= balão intra-aórtico; INTERMACS= *Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*; BDI= Inventário Beck de depressão; VD= ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.4.2 Análises da fragilidade cognitiva mensurada por MoCA

A tabela 11 apresenta as características demográficas, basais e de exames em termos de fragilidade cognitiva mensurada pela ferramenta MoCA (CogF MoCA). Podemos observar que os pacientes frágeis apresentavam maior proporção de uso de drogas vasoativas (91% vs. 70%, $p=0,027$) assim como maior uso de nitroprussiato de sódio (34% vs. 8%, $p=0,042$) e maior necessidade de uso de BIA (46% vs. 1%, $p=0,023$).

A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi maior em pacientes frágeis em relação aos não frágeis ($25,2 \pm 7,8$ vs. $23,6 \pm 10,5$; $p=0,030$). Os dados ecocardiográficos foram coletados no momento da inclusão dos pacientes em lista de transplante. Deste modo, as medidas ecocardiográficas supõem altas doses de inotrópicos no momento da inclusão em fila e no estudo, especialmente entre os pacientes que estavam em ambiente de UTI e, portanto, eram potencialmente mais frágeis.

Tabela 11 - Características gerais da população estratificada por fragilidade cognitiva mensurada por MoCA

	Não frágil (N=17)	Frágil (N=133)	Total (N=150)	p-valor
Idade (anos)	50,7 ± 9,7	49,7 ± 10,5	49,8 ± 10,4	0,693
Sexo Masculino	12 (70,6)	93 (69,9)	105(70)	>0,999
Raça Negra/Parda	9(52,9)	92(69,2)	101(67,3)	0,262
Escolaridade (anos)	10,6 ± 5,3	8,7 ± 4,8	8,9 ± 4,8	0,096
Estado Civil Casado(a)	9(52,9)	68(51,1)	77(51,3)	0,638
Renda Mensal	2,7 ± 3,3	1,7 ± 1,5	1,8 ± 1,8	0,625
Etiologia da Doença				
Chagásica	6(35,3)	47(35,3)	53(35,3)	0,816
Isquêmica	1(5,9)	17(12,8)	18(12)	
Dilatada	8(47,1)	41(30,8)	49(32,7)	
Comorbidades	10(58,8)	77(57,9)	87(58)	>0,999
Hipertensão	5(50)	48(62,3)	53(60,9)	0,497
Diabetes Melitus	1(10)	26(33,8)	27(31)	0,161
Dislipidemia	3(30)	34(44,2)	37(42,5)	0,504
Insuficiência renal	4(40)	28(36,4)	32(36,8)	>0,999
Tabagismo	9(52,9)	45(33,8)	54(36)	0,178
Alcoolismo	9(52,9)	52(39,1)	61(40,7)	0,303
Hist. Saúde Mental	11(64,7)	71(53,4)	82(54,7)	0,445
Classificação IMC				
Abaixo do normal	1(5,9)	24(18)	25(16,7)	0,608
Normal	10(58,8)	74(55,6)	84(56)	
Medicações em uso				
IECA	7(41,2)	35(26,3)	42(28)	0,251
BRA	2(11,8)	7(5,3)	9(6)	0,270
Hidralazina	9(52,9)	62(46,6)	71(47,3)	0,797
Isossorbida	7(41,2)	37(27,8)	44(29,3)	0,267
Espiro lactona	10(58,8)	101(75,9)	111(74)	0,147
Betabloqueador	4(23,5)	20(15)	24(16)	0,479
Furosemida	16(94,1)	114(85,7)	130(86,7)	0,472

	Não frágil (N=17)	Frágil (N=133)	Total (N=150)	p-valor
Sacubitril-valsartana	1(5,9)	4(3)	5(3,3)	0,457
ISGLT2	0(0)	2(1,5)	2(1,3)	>0,999
Digoxina	1(5,9)	6(4,5)	7(4,7)	0,577
Druga vasoativa³	12(70,6)	121(91)	133(88,7)	0,027
Dobutamina	12(100)	119(98,3)	131(98,5)	>0,999
Milrinone	0(0)	15(12,4)	15(11,3)	0,220
Nitroprussiato de sódio	1(8,3)	42(34,7)	43(32,3)	0,042
BIA	1(5,9)	46(34,6)	47(31,3)	0,023
Classificação INTERMACS				
II	3(17,6)	50(37,6)	53(35,3)	0,052
III	12(70,6)	80(60,2)	92(61,3)	
IV	2(11,8)	3(2,3)	5(3,3)	
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	11(64,7)	73(54,9)	84(56)	0,659
Sintomas leves	5(29,4)	33(24,8)	38(25,3)	
Exames				
Hemoglobina (g/dL)	11,8 ± 2,1	10,7 ± 1,9	10,8 ± 1,9	0,050
Ureia (mg/dL)	61,5 ± 32,1	56,8 ± 29,8	57,3 ± 30	0,561
Creatinina (mg/dL)	1,6 ± 0,8	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,383
Função do VD				
Leve/discreta	4(23,5)	37(27,8)	41(27,3)	0,918
Moderada	8(47,1)	53(39,8)	61(40,7)	
FEVE	23,6 ± 10,5	25,2 ± 7,8	25 ± 8,1	0,030

As variáveis categóricas estão expressas em número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média ± DP).

MoCA= Montreal Cognitive Assessment; IECA= Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA= Bloqueadores do receptor de angiotensina II; ISGLT2= Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica; IMC= Índice de massa corpórea; BIA= balão intra-aórtico; INTERMACS= *Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*; BDI= Inventário Beck de depressão; VD= ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.4.3 Análises da fragilidade cognitiva mensurada por WASI

A tabela 12 apresenta as características demográficas, basais e de exames em termos de fragilidade cognitiva mensurada pela ferramenta WASI (CogF WASI). Observamos que os pacientes frágeis apresentavam menor tempo de escolaridade ($8,6 \pm 4,7$ vs. $11,1 \pm 5,1$, $p=0,018$) e menores taxas de tabagismo (32% vs. 60%, $p=0,023$).

Em relação às condições clínicas, a maioria dos frágeis demonstraram maior uso de drogas vasoativas (91% vs. 70%, $p=0,013$), assim como maior uso de BIA (35% vs. 5%, $p=0,004$).

Observamos que tanto entre frágeis quanto não frágeis a maioria dos pacientes encontrava-se em INTERMACS III, porém a proporção de pacientes INTERMACS II, ou seja, de maior gravidade, foi maior entre os frágeis (38% vs. 15%, $p=0,038$).

Tabela 12 - Características gerais da população estratificada por fragilidade cognitiva mensurada por WASI

	Não frágil (N=20)	Frágil (N=130)	Valor (N=150)	p- valor
Idade (anos)	51,5 ± 9,2	49,6 ± 10,5	49,8 ± 10,4	0,487
Sexo Masculino	16(80)	89(68,5)	105(70)	0,432
Raça Negra/Parda	10(50)	91(70)	101(67,3)	0,195
Escolaridade (anos)	11,1 ± 5,1	8,6 ± 4,7	8,9 ± 4,8	0,018
Estado civil Casado(a)	10(50)	67(51,5)	77(51,3)	0,334
Renda mensal (nº salários-mínimos)	3,1 ± 3	1,6 ± 1,5	1,8 ± 1,8	0,060
Etiologia da doença				
Chagásica	5(25)	48(36,9)	53(35,3)	0,767
Isquêmica	3(15)	15(11,5)	18(12)	
Dilatada	9(45)	40(30,8)	49(32,7)	
Fatores de risco				
Comorbidades ¹	12(60)	75(57,7)	87(58)	>0,999
Hipertensão	8(66,7)	45(60)	53(60,9)	0,761
Diabetes Melitus	2(16,7)	25(33,3)	27(31)	0,325
Dislipidemia	4(33,3)	33(44)	37(42,5)	0,542
Insuficiência renal	4(33,3)	28(37,3)	32(36,8)	>0,999
Tabagismo	12(60)	42(32,3)	54(36)	0,023
Alcoolismo	12(60)	49(37,7)	61(40,7)	0,086
Hist. Saúde Mental ²	11(55)	71(54,6)	82(54,7)	>0,999
Classificação IMC				
Abaixo do normal	2(10)	23(17,7)	25(16,7)	0,754
Normal	11(55)	73(56,2)	84(56)	
Medicações em uso				
IECA	7(35)	35(26,9)	42(28)	0,436
BRA	2(10)	7(5,4)	9(6)	0,343
Hidralazina	10(50)	61(46,9)	71(47,3)	0,815
Isossorbida	8(40)	36(27,7)	44(29,3)	0,295
Espironolactona	12(60)	99(76,2)	111(74)	0,169
Betabloqueador	5(25)	19(14,6)	24(16)	0,321
Furosemida	17(85)	113(86,9)	130(86,7)	0,732
Sacubitril-valsartana	1(5)	4(3,1)	5(3,3)	0,516
ISGLT2	0(10)	2(1,5)	2(1,3)	>0,999
Digoxina	1(5)	4(4,6)	7(4,7)	>0,999
Druga vasoativa ³	14(70)	119(91,5)	133(88,7)	0,013
Dobutamina	14(100)	117(98,3)	131(98,5)	>0,999
Milrinone	0(0)	15(12,6)	15(11,3)	0,222
Nitroprussiato de sódio	2(14,3)	41(34,5)	43(32,3)	0,062
BIA	1(5)	46(35,4)	47(31,3)	0,004
INTERMACS				
II	3(15)	50(38,5)	53(35,3)	0,038
III	15(75)	77(59,2)	92(61,3)	
IV	2(10)	3(2,3)	5(3,3)	
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	13(65)	71(54,6)	84(56)	0,497
Sintomas leves	6(30)	32(24,6)	38(25,3)	
Exames				
Hemoglobina (g/dL)	11,8 ± 2,2	10,6 ± 1,9	10,8 ± 1,9	0,025
Ureia (mg/dL)	66,3 ± 35,4	55,9 ± 29	57,3 ± 30	0,241
Creatinina (mg/dL)	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,142
Função do VD				
Leve/discreta	4(20)	37(28,5)	41(27,3)	0,632
Moderada	11(55)	50(38,5)	61(40,7)	
FEVE	23,8 ± 9,6	25,2 ± 7,9	25 ± 8,1	0,052

As variáveis categóricas estão expressas em número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média ± DP).

WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência; IECA= Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA= Bloqueadores do receptor de angiotensina II; ISGLT2= Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica; IMC= Índice de massa corpórea; BIA= balão intra-aórtico; INTERMACS= *Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*; BDI= Inventário Beck de depressão; VD= ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.4.4 Impacto da avaliação da cognição no perfil da fragilidade física

Diante da homogeneidade da amostra com maciça presença de fragilidade nos três modelos utilizados pelo estudo, julgou-se interessante caracterizar aqueles pacientes que evoluíram da condição pré-frágil (fragilidade física isolada) para a condição frágil, quando inserido o ponto de dano cognitivo para aqueles pacientes que apresentaram desempenho abaixo da média populacional, caracterizando a fragilidade cognitiva.

Para tanto, apenas os pacientes que obtiveram 2 pontos na avaliação de fragilidade física foram analisados, visto que exclusivamente este grupo de participantes poderia tornar-se frágil a partir do ganho de 1 ponto da cognição, conforme as classificações de fragilidade expostas no método[§].

A partir desse racional, em nossa casuística, 33 pacientes foram classificados como pré-frágeis pela avaliação de fragilidade física, sendo que 18 deles receberam 2 pontos pela classificação de Fried e, portanto, caso recebessem mais 1 ponto pela presença de fragilidade cognitiva poderiam passar da classificação pré-frágil para frágil. Isto ocorreu em 12 destes pacientes. A análise comparativa entre estes pacientes e os pacientes que permaneceram como não frágeis (n=6) após esta reclassificação encontra-se na tabela 13.

Entre os pacientes que passaram a ser considerados frágeis ao se acrescentar a análise de cognição por WASI à fragilidade física, observamos menor escolaridade ($10,1 \pm 4,0$ vs. $14,7 \pm 2,4$ anos, $p=0,014$).

Entre os pacientes frágeis observamos 6 (50%) óbitos e entre os não frágeis 2 (33,3%) óbitos.

Tabela 13 - Características gerais da população após reclassificação da fragilidade de acordo com a avaliação da cognição por WASI.

	Não frágil (n=6)	Frágil (n=12)	Total (n=18)	p- valor
Idade (anos)	50,5 ± 8,6	54,9 ± 11,3	53,4 ± 10,5	0,425
Sexo Masculino	6(100)	9(75)	15(10)	0,515
Raça Negra/Parda	1(16,7)	6(50)	7(4,7)	0,304
Escolaridade (anos)	14,7 ± 2,4	10,1 ± 4	11,6 ± 4,1	0,014
Estado civil Casado(a)	(50)	4(33,3)	7(4,7)	0,871
Renda mensal (nº salários-mínimos)	5,3 ± 2,5)	1,8 ± 2,3	3,1 ± 2,9	0,007
Etiologia da doença				

^{§§} Fragilidade física Fried (5 pontos): não frágil = 0 pontos; pré-frágil ≤ 2 pontos e frágil ≥ 3 pontos. Fragilidade cognitiva por MoCA ou WASI (6 pontos): não frágil < 3 pontos e frágil ≥ 3 pontos.

	Não frágil (n=6)	Frágil (n=12)	Total (n=18)	p- valor
Chagásica	0(0)	4(33,3)	4(2,7)	
Isquêmica	2(33,3)	0(0)	2(1,3)	
Dilatada	2(33,3)	6(50)	8(5,3)	0,052
Outras	2(33,3)	2(16,7)	4(2,7)	
Fatores de risco				
Comorbidades ¹	3(50)	10(83,3)	13(8,7)	0,268
Hipertensão	3(100)	8(80)	11(12,6)	>0,999
Diabetes Melitus	1(33,3)	2(20)	3(3,4)	>0,999
Dislipidemia	1(33,3)	2(20)	3(3,4)	>0,999
Insuficiência renal aguda	1(33,3)	3(30)	4(4,6)	>0,999
Tabagismo	3(50)	3(25)	6(4)	0,344
Alcoolismo	4(66,7)	4(33,3)	8(5,3)	0,321
Histórico em Saúde Mental ²	2(33,3)	7(58,3)	9(6)	0,620
Classificação IMC				
Normal	2(33,3)	7(58,3)	9(6)	
Pré-obeso	2(33,3)	2(16,7)	4(2,7)	
Obesidade Classe I	1(16,7)	3(25)	4(2,7)	
Medicações em uso				
IECA	1(16,7)	5(41,7)	6(4)	0,600
BRA	0(0)	1(8,3)	1(0,7)	>0,999
Hidralazina	1(16,7)	5(41,7)	6(4)	0,600
Isossorbida	1(16,7)	3(25)	4(2,7)	>0,999
Espironolactona	5(83,3)	9(75)	14(9,3)	>0,999
Betabloqueador	2(33,3)	2(16,7)	4(2,7)	0,569
Furosemida	4(66,7)	11(91,7)	15(10)	0,245
Sacubitril-valsartana	1(16,7)	0(0)	1(0,7)	0,333
ISGLT2	0(0)	0(0)	0(0)	>0,999
Digoxina	0(0)	0(0)	0(0)	>0,999
Droga vasoativa ³	4(66,7)	11(91,7)	15(10)	0,245
Dobutamina	4(100)	11(100)	15(11,3)	>0,999
Milrinone	0(0)	0(0)	0(0)	>0,999
Nitroprussiato de sódio	2(50)	3(27,3)	5(3,8)	>0,999
BIA	1(16,7)	3(25)	4(2,7)	>0,999
INTERMACS				
II	0(0)	4(33,3)	4(2,7)	
III	6(100)	8(66,7)	14(9,3)	0,245
IV	0(0)	0(0)	0(0)	
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	5(83,3)	10(83,3)	(10)	>0,999
Sintomas leves	1(16,7)	1(8,3)	(1,3)	>0,999
Exames				
Hemoglobina (g/dL)	10,9 ± 2,7	11,9 ± 1,5	11,6 ± 1,9	0,453
Ureia (mg/dL)	85,5 ± 42,9	52,5 ± 36,6	63,5 ± 40,8	0,101
Creatinina (mg/dL)	2,1 ± 1	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,8	0,250
Função do VD				
Normal	1(16,7)	1(8,3)	2(1,3)	0,651
Leve/discreta	0(0)	2(16,7)	2(1,3)	
Moderada	4(66,7)	5(41,7)	9(6)	
Grave/importante	1(16,7)	4(33,3)	5(3,3)	
FEVE	28,5 ± 15,8	21,5 ± 4,5	23,8 ± 9,9	0,326

As variáveis categóricas estão expressas em número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média ± DP).

WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência; IECA= Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA= Bloqueadores do receptor de angiotensina II; ISGLT2= Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica; IMC= Índice de massa corpórea; BIA= balão intra-aórtico; BDI= Inventário Beck de depressão; INTERMACS= *Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*; VD= ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo

4.5 Associação entre sintomas depressivos e fragilidade física e cognitiva

Em nossa amostra, 44% dos pacientes pontuaram para sintomas depressivos, sendo 25,3% caracterizados com sintomas leves, 10,7% com sintomas moderados e 8% com sintomas graves. A média de pontos obtidas no BDI foi de $14,6 \pm 9$.

Os resultados dos 21 itens avaliados pelo BDI encontram-se no Anexo D. A análise por itens revelou que os sintomas mais relatados foram fadiga com limitação funcional (48,7%), alterações de sono (32,7% afirmaram dificuldade para iniciar o sono e 31,3% despertar precoce) e preocupações somáticas (44,7%). Sintomas emocionais como tristeza (24%) e choro aumentado (27,3%) também estiveram presentes em parte considerável da amostra. Por outro lado, a ideação suicida foi pouco relatada (4%).

As análises dos sintomas depressivos estratificados pelos critérios de fragilidade do estudo estão descritas na tabela 14. Observou-se associação entre sintomas depressivos e fragilidade física, pois pacientes frágeis atingiram escores mais altos quando comparados aos pré-frágeis ($15,4 \pm 9,5$ vs. $11,4 \pm 6$, $p=0,021$).

Não houve associação entre sintomas depressivos mensurados pelo BDI e a classificação de fragilidade cognitiva mensurada por MoCA ($p=0,497$) e WASI ($p=0,659$).

Tabela 14 - Classificação de sintomas depressivos de acordo com a presença de fragilidade física e cognitiva mensurada por MoCA e WASI

Fragilidade Física				
	Pré-frágil (N=32)	Frágil (N=118)	Todos (N=150)	p-valor
BDI – Total de Pontos	11,4 ± 6	15,4 ± 9,5	14,6 ± 9	0,021
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	23(71,9)	61(51,7)	84(56)	0,178
Sintomas leves	7(21,9)	31(26,3)	38(25,3)	
Sintomas moderados	1(3,1)	15(12,7)	16(10,7)	
Sintomas graves	1(3,1)	11(9,3)	12(8)	
Fragilidade Cognitiva MoCA				
	Não-frágil (N=17)	Frágil (N=133)	Todos (N=150)	p-valor
BDI – Total de Pontos	12,2 ± 5,3	14,9 ± 9,4	14,6 ± 9	0,384
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	11(64,7)	73(54,9)	84(56)	0,659
Sintomas leves	5(29,4)	33(24,8)	38(25,3)	
Sintomas moderados	1(5,9)	15(11,3)	16(10,7)	
Sintomas graves	0(0)	12(9)	12(8)	
Fragilidade Cognitiva WASI				
	Não-frágil (N=20)	Frágil (N=130)	Todos (N=150)	p-valor

BDI – Total de Pontos	11,5 ± 5,6	15 ± 9,4	14,6 ± 9	0,170
Classificação BDI				
Ausência de sintomas	13(65)	71(54,6)	84(56)	0,497
Sintomas leves	6(30)	32(24,6)	38(25,3)	
Sintomas moderados	1(5)	15(11,5)	16(10,7)	
Sintomas graves	0(0)	12(9,2)	12(8)	

Para as variáveis categóricas, o p-valor foi calculado pelo teste exato de Fisher. Para as variáveis numéricas, o p-valor foi calculado pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney não pareado. BDI= Inventário Beck de depressão; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência.

4.6 Análise dos desfechos

Em nossa casuística, no seguimento de 1 ano, registramos 62 óbitos (41,3%) e 101 transplantes (67,3%). Dentre os 62 óbitos, 42 ocorreram enquanto os pacientes aguardavam em fila (67,7%) e 20 ocorreram no período pós-transplante (32,3%).

Nos primeiros 30 dias de acompanhamento, 8 pacientes (5,3%) foram a óbito e 13 (8,7%) realizaram o transplante. Entre os 8 óbitos, 7 ocorreram em fila (87,5%) e 1 (12,5%) após o transplante.

Até os 90 dias, foram registrados 39 óbitos (26%) e 67 transplantes (44,7%). Dos 39 óbitos, 28 ocorreram em fila (71,7%) e 11 (28,3%) no período pós-transplante.

No seguimento de 180 dias, observamos 58 óbitos (38,7%) e 91 transplantes (60,7%). Entre os óbitos, 41 ocorreram em fila (70,6%) e 17 (29,4%) no pós-transplante.

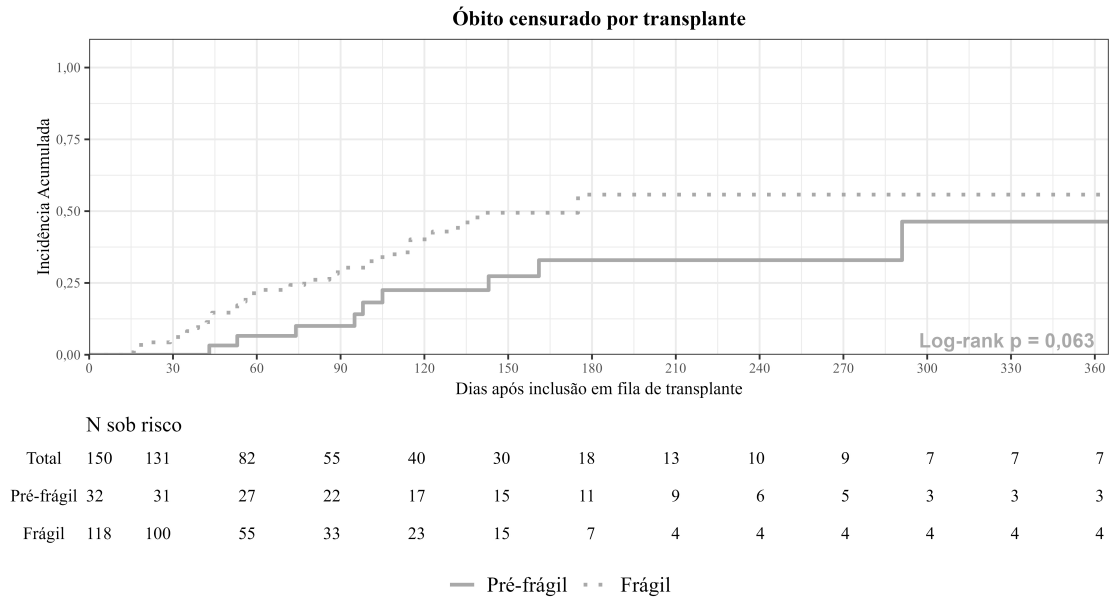
Observa-se que a maior parte dos eventos, tanto óbitos quanto transplantes, concentraram-se nos primeiros seis meses do estudo.

4.6.1 Desfecho primário: óbito censurado pelo transplante

4.6.1.1 Avaliação da incidência acumulada de óbito censurado pelo transplante no seguimento 1 ano

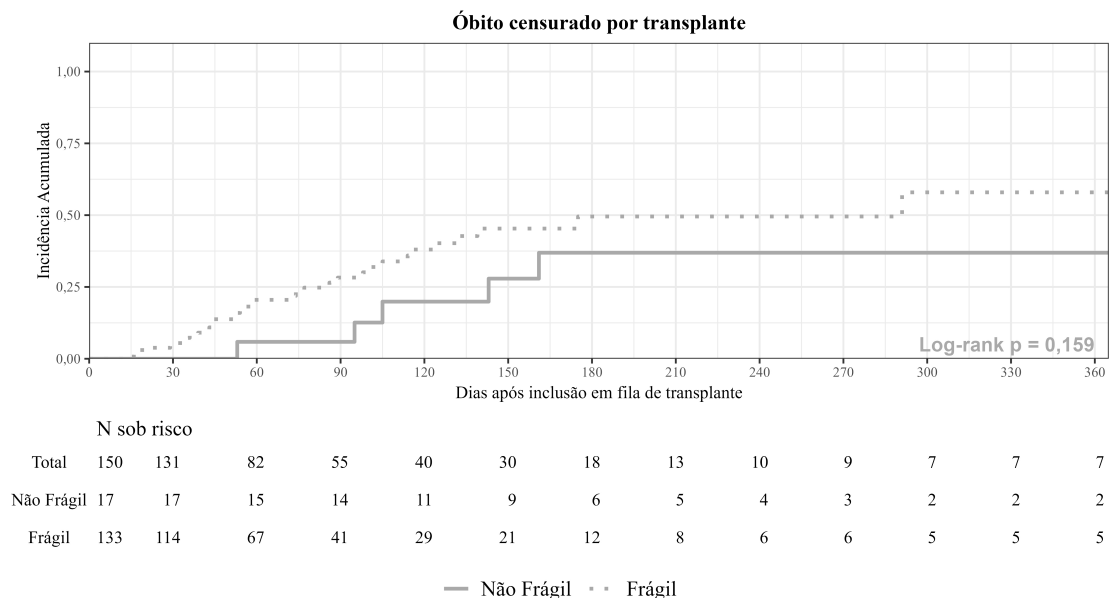
A figura 2 apresenta a incidência cumulativa do óbito censurado pelo transplante com a presença de fragilidade física no seguimento de 1 ano. Nesta análise, não houve diferença estatística na incidência cumulativa de óbito entre pacientes frágeis e não frágeis (Log rank, $p=0,063$).

Figura 2 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade física no seguimento de 1 ano



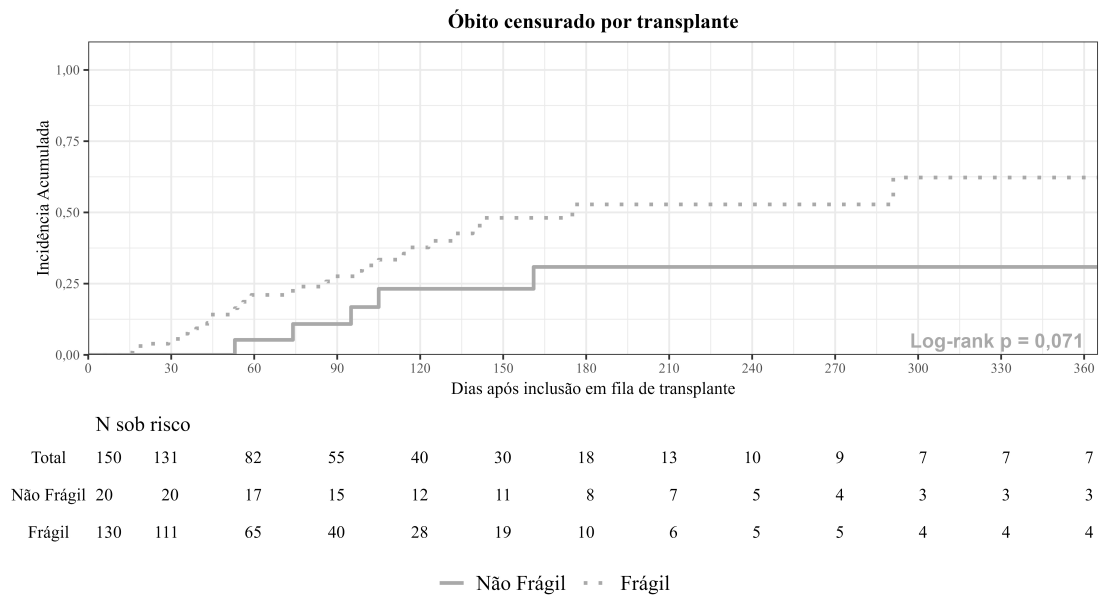
A incidência cumulativa do óbito censurado pelo transplante a partir da fragilidade cognitiva mensurada por MoCA está representada na figura 3. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre frágeis e não-frágeis diante da presença de fragilidade cognitiva MoCA no seguimento de 1 ano (Log-rank, $p=0,159$).

Figura 3 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com fragilidade cognitiva mensurada por MoCA no seguimento de 1 ano



A figura 4 ilustra que não há diferença significativa na comparação da incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante entre os grupos frágeis e não frágeis utilizando o conceito de fragilidade cognitiva mensurada por WASI (Log-rank, $p=0,071$).

Figura 4 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com fragilidade cognitiva mensurada por WASI no seguimento de 1 ano



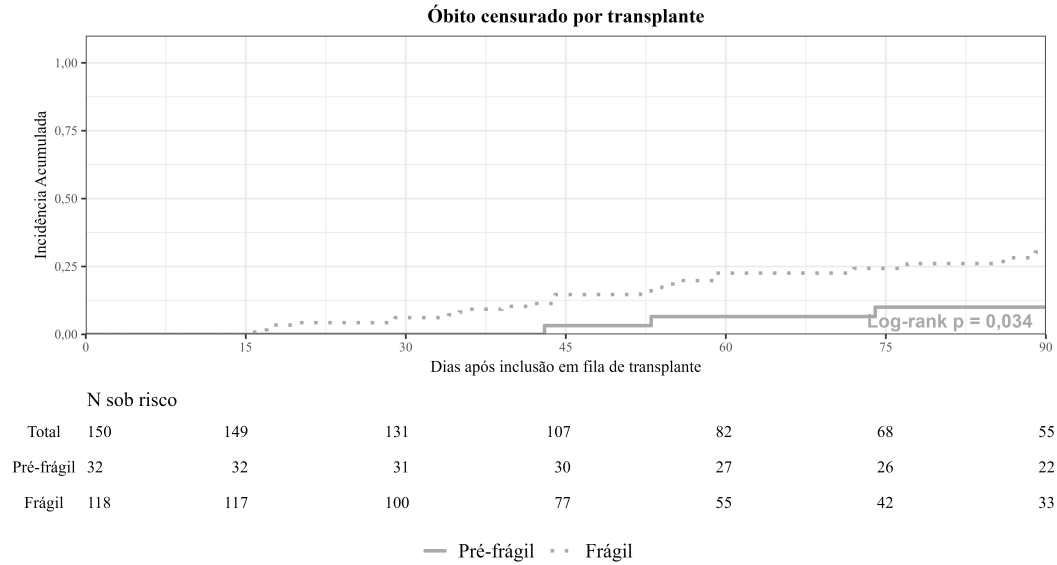
Observou-se uma divergência entre as curvas de incidência cumulativa no seguimento precoce, com a maior parte dos eventos concentrando-se nos primeiros meses após a inclusão na fila de transplante e rara ocorrência após seis meses. Diante desse padrão temporal, optou-se por avaliar o efeito da fragilidade física e cognitiva em diferentes momentos do seguimento tanto para o desfecho primário quanto para o secundário. A seguir serão apresentadas as análises do seguimento de 90 dias.

4.6.1.2 Avaliação da incidência acumulada de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 90 dias

A figura 5 ilustra a incidência cumulativa de morte censurada pelo transplante, de acordo com a classificação de fragilidade física, nos primeiros 90 dias após a inclusão em lista de espera. Observa-se maior incidência cumulativa de óbito

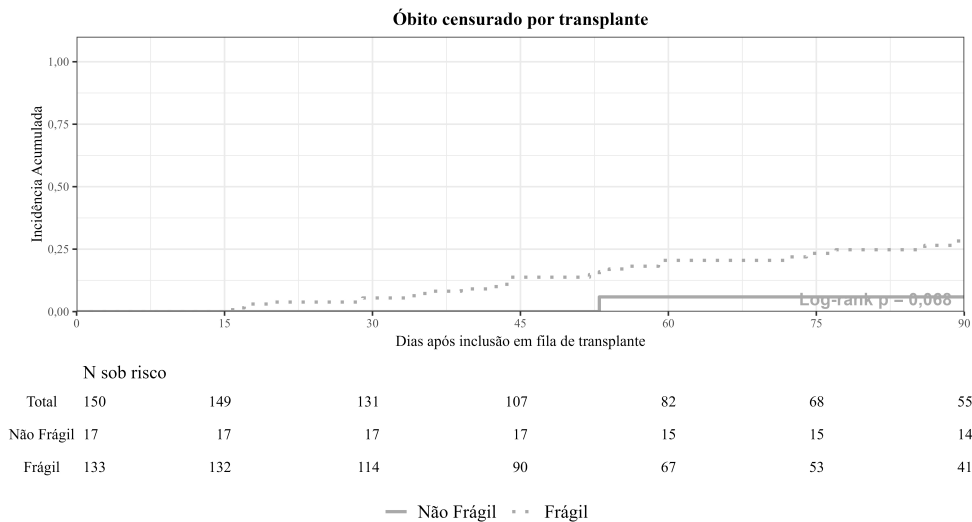
censurado pelo transplante entre os pacientes frágeis no seguimento de 90 dias (Log rank, $p=0,034$).

Figura 5 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade física no seguimento de 90 dias



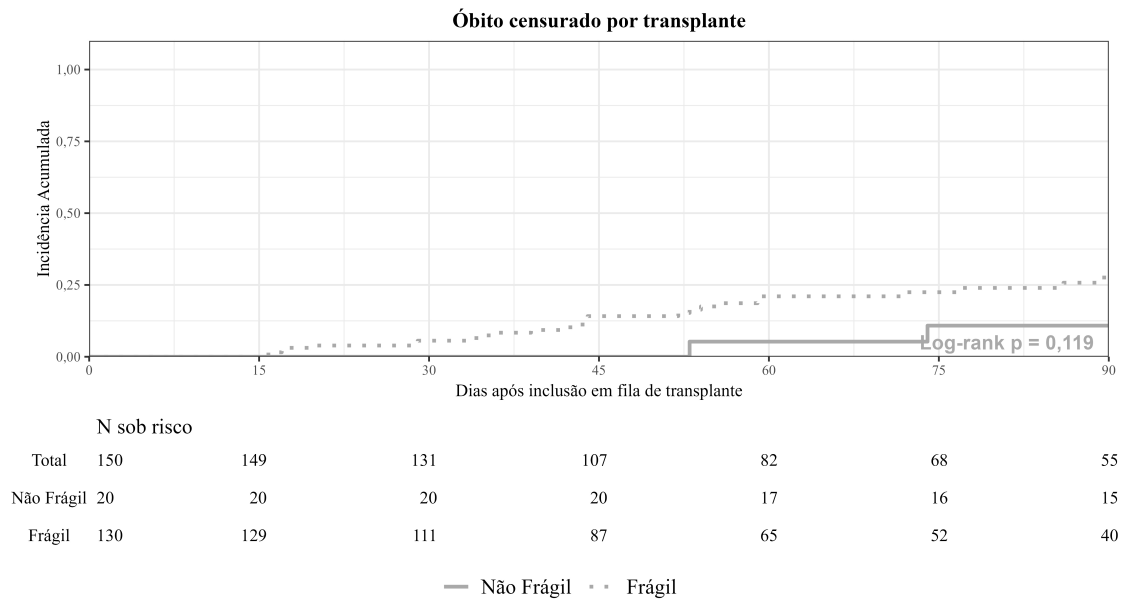
A Figura 6 apresenta a incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a fragilidade cognitiva mensurada pelo MoCA no seguimento de 90 dias (Log rank, $p=0,068$).

Figura 6 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade cognitiva MoCA no seguimento de 90 dias



A Figura 7 representa a incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a fragilidade cognitiva mensurada por WASI. Observa-se que não há diferença significativa entre os grupos no seguimento de 90 dias (Log rank, $p=0,119$).

Figura 7 - Incidência cumulativa de óbito censurado pelo transplante de acordo com a presença de fragilidade cognitiva WASI no seguimento de 90 dias



4.6.1.3 Avaliação de preditores de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 1 ano

A análise univariada utilizando regressão de Cox para avaliar o risco de óbito censurado pelo transplante em 1 ano (tabela 15) mostrou que tanto a fragilidade física (HR = 2,02; IC 95%: 0,95–4,27; $p= 0,068$) quanto a fragilidade cognitiva avaliada por MoCA (HR = 2,33; IC 95%: 0,90–6,00; $p = 0,080$) e por WASI (HR = 2,33; IC 95%: 0,90–6,00; $p = 0,167$) não foram preditores independentes de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 1 ano.

Entre as terapias vasoativas e de suporte circulatório, milrinone (HR= 6,45; IC 95%:2,64- 15,75; $p< 0,001$), nitroprussiato de sódio (HR = 2,66; IC 95%:1,39 – 5,09; $p= 0,003$) e uso de balão intra-aórtico (HR = 3,82; IC 95%:1,93 – 7,57; $p < 0,001$) mostraram associações significativas com aumento do risco de óbito em 1 ano.

Tabela 15 - Modelo de Cox Univariado para o desfecho óbito censurado pelo transplante em 1 ano

Variável	Desfecho óbito censurado por transplante em 365 dias		
	Hazard Ratio	Modelo Univariado (IC 95%)	P-valor
Fragilidade Física	2,02	(0,95 – 4,27)	0,068
Fragilidade Cognitiva WASI	2,33	(0,90 – 6,00)	0,080
Fragilidade Cognitiva MoCA	1,94	(0,76 – 5,00)	0,167
Idade (anos)	1,00	(0,97 – 1,03)	0,758
Sexo Masculino	0,94	(0,48 – 1,84)	0,862
Raça Negra/Parda	0,93	(0,48 – 1,79)	0,835
Escolaridade (anos)	0,95	(0,90 – 1,01)	0,128
Estado civil			
Casado(a)	0,95	(0,40 – 2,26)	0,912
Viúvo(a)	1,03	(0,30 – 3,52)	0,968
Divorciado(a)	1,16	(0,34 – 3,96)	0,816
Separado(a)	NC	NC	NC
União estável	1,02	(0,34 – 3,04)	0,969
Profissão			
Afastado	1,22	(0,27 – 5,42)	0,795
Desempregado	1,46	(0,32 – 6,62)	0,621
Aposentado	1,09	(0,25 – 4,83)	0,908
Do lar	1,23	(0,17 – 8,82)	0,836
Renda mensal (número de salários mínimos)	0,92	(0,77 – 1,09)	0,322
Etiologia da doença			
Isquêmica	0,40	(0,11 – 1,39)	0,148
Dilatada	0,80	(0,38 – 1,68)	0,557
Hipertensiva	NC	NC	NC
Alcoólica	1,12	(0,15 – 8,54)	0,915
Outras	1,09	(0,47 – 2,52)	0,847
Fatores de risco			
Comorbidades	0,71	(0,38 – 1,30)	0,261
Hipertensão	0,73	(0,30 – 1,79)	0,489
Diabetes Melítus	1,40	(0,55 – 3,51)	0,479
Dislipidemia	0,96	(0,40 – 2,28)	0,925
IRA	1,45	(0,61 – 3,45)	0,400
Tabagismo	0,90	(0,48 – 1,68)	0,744
Alcoolismo	0,84	(0,46 – 1,56)	0,587
Histórico em Saúde Mental	1,23	(0,66 – 2,29)	0,521
Psicologia	1,56	(0,78 – 3,12)	0,208
Psiquiatria	2,12	(0,97 – 4,61)	0,058
Psicotrópicos	0,75	(0,35 – 1,63)	0,474
Psicotrópicos apenas na internação	1,65	(0,83 – 3,30)	0,155
Peso (kg)	0,99	(0,97 – 1,02)	0,559
Altura (cm)	1,00	(0,97 – 1,04)	0,901
Droga vasoativa	2,10	(0,80 – 5,50)	0,130
Dobutamina	1,74	(0,71 – 4,23)	0,223
Milrinone	6,45	(2,64 – 15,75)	<0,001
Nipride	2,66	(1,39 – 5,09)	0,003
Balão intra aórtico	3,82	(1,93 – 7,57)	<0,001
INTERMACS			
2	5,77	(0,76 – 43,86)	0,091
3	2,07	(0,28 – 15,47)	0,479
BDI - Total de pontos	1,02	(0,99 – 1,05)	0,204
Classificação BDI			
Sintomas leves	0,68	(0,31 – 1,52)	0,351
Sintomas moderados	1,23	(0,47 – 3,23)	0,678
Sintomas graves	2,09	(0,79 – 5,51)	0,137
Hb	0,86	(0,74 – 1,01)	0,058
Ur	1,00	(0,99 – 1,01)	0,526
Cr	1,02	(0,61 – 1,71)	0,930
Fração de Ejeção do VE (%)	0,99	(0,96 – 1,03)	0,711

Modelo ajustado utilizando regressão de Cox, considerando o tempo até o evento de interesse.

4.6.1.4 Avaliação de preditores de óbito censurado pelo transplante no seguimento de 90 dias

Na análise univariada por regressão de Cox (tabela 16), considerando o óbito censurado pelo transplante em até 90 dias, a fragilidade física demonstrou associação significativa com o desfecho. Pacientes frágeis apresentaram risco 3,4 vezes maior de morte em comparação aos não frágeis (HR = 3,40; IC 95% 1,02–11,32; $p = 0,046$).

Entre as variáveis clínicas e hemodinâmicas, o uso de milrinone foi associado a maior risco de óbito (HR = 6,45; IC 95% 2,64–15,75; $p < 0,001$), assim como o uso de nitroprussiato de sódio (HR = 3,11; IC 95% 1,47–6,58; $p = 0,003$) e de suporte com balão intra-aórtico (HR = 3,23; IC 95% 1,52–6,86; $p = 0,002$).

Em relação ao perfil hemodinâmico, a classificação INTERMACS também demonstrou associação significativa com o risco de óbito em 90 dias. Pacientes classificados como INTERMACS \geq III apresentaram risco menor de morte quando comparados aos indivíduos mais graves (HR = 0,27; IC 95% 0,13–0,57; $p = 0,001$).

Tabela 16 - Modelo de Cox univariado para desfecho óbito censurado por transplante em 90 dias

Variável	Desfecho óbito censurado por transplante 90 dias		
	Hazard Ratio	Modelo Univariado (IC 95%)	P-valor
Fragilidade Física			
Frágil	3,40	(1,02 – 11,32)	0,046
Fragilidade Cognitiva WASI			
Frágil	2,97	(0,70 – 12,57)	0,138
Fragilidade Cognitiva MoCA			
Frágil	5,27	(0,71 – 38,85)	0,103
Idade (anos)	0,98	(0,95 – 1,02)	0,384
Sexo			
Masculino	0,84	(0,38 – 1,85)	0,659
Raça			
Negra/Parda	1,41	(0,60 – 3,33)	0,436
Escolaridade (anos)	1,00	(0,93 – 1,08)	0,982
Profissão			
Afastado	0,67	(0,14 – 3,15)	0,611
Desempregado	0,67	(0,13 – 3,31)	0,620
Aposentado	0,76	(0,17 – 3,42)	0,719
Do lar	0,44	(0,04 – 4,91)	0,508
Renda mensal (número de salários-mínimos)	0,94	(0,76 – 1,15)	0,532
Etiologia da doença			
Isquêmica	0,41	(0,09 – 1,86)	0,247
Dilatada	0,74	(0,30 – 1,83)	0,517
Hipertensiva	NC	NC	NC
Alcoólica	NC	NC	NC
Outras	1,18	(0,43 – 3,24)	0,751
Fatores de risco			
Comorbidades	0,68	(0,32 – 1,43)	0,311
Hipertensão	1,67	(0,46 – 6,10)	0,434
Diabetes Melitus	2,00	(0,67 – 5,97)	0,212

Variável	Desfecho óbito censurado por transplante 90 dias		
	Modelo Univariado		
	Hazard Ratio	(IC 95%)	P-valor
Dislipidemia	1,12	(0,38 – 3,34)	0,836
Insuficiência renal aguda	2,14	(0,72 – 6,37)	0,172
Tabagismo	0,86	(0,40 – 1,86)	0,698
Alcoolismo	0,77	(0,36 – 1,64)	0,494
Histórico em Saúde Mental	0,89	(0,42 – 1,87)	0,755
Psicologia	0,96	(0,36 – 2,51)	0,926
Psiquiatria	1,37	(0,48 – 3,96)	0,559
Psicotrópicos	0,80	(0,30 – 2,10)	0,649
Psicotrópicos apenas na internação	1,63	(0,72 – 3,71)	0,242
Peso (kg)	0,99	(0,96 – 1,02)	0,399
Altura (cm)	1,01	(0,97 – 1,05)	0,629
Droga vasoativa	2,47	(0,58 – 10,43)	0,220
Dobutamina	1,68	(0,50 – 5,57)	0,399
Milrinone	6,45	(2,64 – 15,75)	<0,001
Nipride	3,11	(1,47 – 6,58)	0,003
Balão intra-aórtico	3,23	(1,52 – 6,86)	0,002
INTERMACS ≥ III	0,27	(0,13-0,57)	0,001
BDI - Total de pontos	1,02	(0,98 – 1,06)	0,294
Sintomas leves	0,86	(0,33 – 2,22)	0,753
Sintomas moderados	1,54	(0,51 – 4,66)	0,441
Sintomas graves	1,79	(0,52 – 6,20)	0,357
Hemoglobina	0,77	(0,63 – 0,94)	0,011
Ureia	1,01	(1,00 – 1,02)	0,133
Creatinina	1,36	(0,80 – 2,33)	0,261
Fração de Ejeção do VE (%)	1,00	(0,95 – 1,04)	0,894

Modelo ajustado utilizando regressão de Cox, considerando o tempo até o evento de interesse. IECA= Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA= Bloqueadores do receptor de angiotensina II; ISGLT2= Inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica; IMC= Índice de massa corpórea; BIA= balão intra-aórtico; INTERMACS= *Interagency Registry for mechanically assisted circulatory support*; BDI= Inventário Beck de depressão; VD= ventrículo direito; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência.

No modelo multivariado para o desfecho óbito censurado por transplante em 90 dias (tabela 17), a fragilidade física aumentou o risco de óbito, porém não atingiu significância estatística (HR = 3,50; IC 95% 0,99–12,39; p= 0,052), assim como o uso de balão intra-aórtico não se manteve associado ao risco após o ajuste (HR = 1,36; IC 95% 0,50–3,70; p = 0,555). A classificação INTERMACS ≥ III conservou-se como fator protetor independente, reduzindo o risco de óbito em aproximadamente 68% (HR = 0,32; IC 95% 0,12–0,87; p = 0,024). A ureia foi identificada como marcador independente de pior prognóstico (HR = 1,02; IC95% 1,01–1,03; p = 0,039).

Tabela 17- Análise multivariada para o desfecho óbito censurado pelo transplante incluindo os três modelos de fragilidade no seguimento 90 dias

Variável	Desfecho óbito censurado por transplante (90 dias)		
	Hazard Ratio	(IC 95%)	P-valor
Fragilidade Física			
Fragilidade física	3,50	(0,99 – 12,39)	0,052
Balão intra-aórtico	1,36	(0,50 – 3,70)	0,555
INTERMACS ≥ III	0,32	(0,12 – 0,87)	0,024

Variável	Desfecho óbito censurado por transplante (90 dias)		
	Hazard Ratio	Modelo Multivariado (IC 95%)	P-valor
Ureia	1,02	(1,01 – 1,03)	0,039
Fragilidade cognitiva MoCA			
Fragilidade cognitiva MoCA	5,28	0,68 – 19,58	0,111
Balão intra-aórtico	1,43	0,52 – 3,90	0,484
INTERMACS \geq III	0,33	0,12 – 0,89	0,017
Ureia	1,02	1,01 – 1,03	0,042
Fragilidade cognitiva WASI			
Fragilidade cognitiva WASI	2,97	0,63 – 13,56	0,160
Balão intra-aórtico	1,51	0,59 – 4,05	0,418
INTERMACS \geq III	0,34	0,12 – 0,94	0,041
Ureia	1,02	1,01-1,03	0,041

INTERMACS= *Interagency registry for mechanically assisted circulatory support*; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência. Modelo ajustado utilizando regressão de Cox, considerando o tempo até o evento de interesse. Categorias de referência: Fragilidade - Não frágil, INTERMACS < II e medicações em uso – Negativo. Todas as variáveis com no baseline foram testadas no modelo inicial. O modelo final foi obtido utilizando o método de *stepwise*, incluindo apenas as variáveis significativas ao final do ajuste (com exceção da fragilidade) com relevância clínica.

4.6.2 Desfecho secundário: óbito por todas as causas

No seguimento de um ano após a inclusão em lista de espera, foram registrados 62 óbitos (41,3%) e 101 transplantes (67,3%). Conforme descrito no desfecho primário, a maior parte dos eventos concentrou-se nos primeiros seis meses, indicando que o efeito da fragilidade sobre o risco de óbito poderia variar ao longo do tempo. Com base nessa observação, foram conduzidas análises de covariável dependente do tempo com o objetivo de verificar a proporcionalidade dos riscos e identificar possíveis alterações no impacto da fragilidade durante o seguimento.

Diante dessa dinâmica temporal, com a concentração de eventos no período inicial, aventou-se a violação da suposição de riscos proporcionais, hipótese central do modelo de Cox, segundo a qual a razão de riscos (*hazard ratio*) entre grupos deve permanecer constante ao longo de todo o acompanhamento. Assim, foram realizadas análises adicionais segmentando o tempo de acompanhamento em intervalos específicos.

Ressalta-se, ainda, que o cenário estudado envolve eventos competitivos, uma vez que a ocorrência do transplante cardíaco exclui a possibilidade de observar o desfecho de interesse (óbito), o que torna inadequada a aplicação de modelos de riscos convencionais. Neste contexto, utilizamos o modelo de riscos competitivos de Fine-Gray, que permite estimar o risco subdistributivo considerando o impacto do

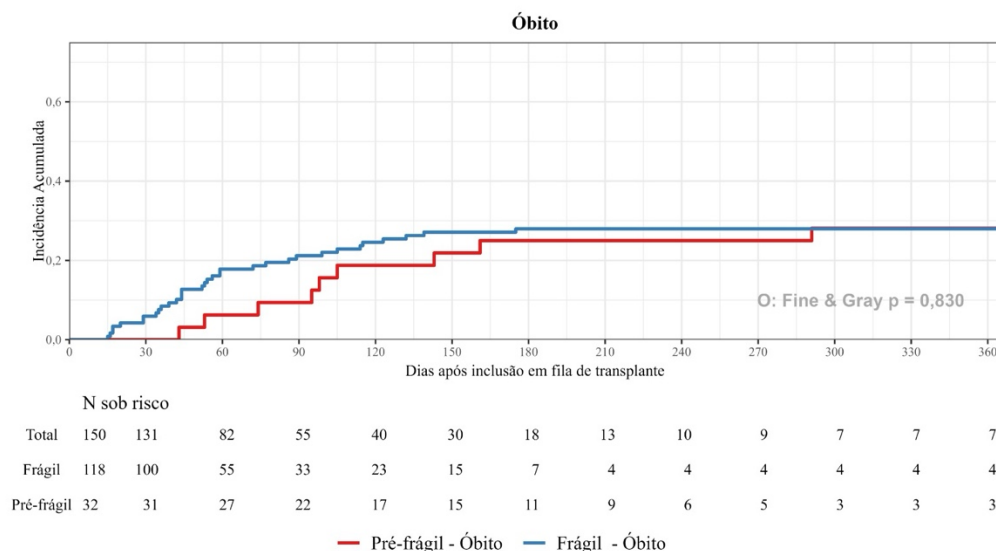
transplante como evento competidor, fornecendo estimativas diretamente interpretáveis da incidência cumulativa de morte no contexto do transplante. Além disso, mostra-se particularmente adequado em situações de violação de riscos proporcionais, pois permite avaliar o efeito das covariáveis ao longo do tempo de forma robusta e estável.

O tempo de seguimento foi contabilizado em dias desde a inclusão do paciente no estudo até a ocorrência do evento de interesse, do evento competitivo ou da censura, conforme previamente descrito. Essa estratégia analítica permitiu estimar *sub-hazard ratios* (SHR) ajustados, preservando a estrutura de competição entre os desfechos e evitando vieses decorrentes da simples censura por transplante.

4.6.2.1 Fragilidade física e óbito por todas as causas no modelo de riscos competitivos

A figura 8 ilustra a incidência cumulativa de óbito geral de acordo com a fragilidade física no seguimento de 1 ano. Na análise de riscos competitivos, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos na incidência acumulada de óbito por todas as causas considerando o transplante como evento competidor (teste de Fine & Gray, $p = 0,830$), sugerindo que a fragilidade não se associou a maior risco de morte no seguimento de 1 ano.

Figura 8 - Incidência cumulativa de riscos competitivos no óbito geral de acordo com a Fragilidade física no seguimento de 1 ano



Para investigar o efeito da variável fragilidade física no desfecho óbito por todas as causas, inicialmente assumiu-se que o efeito desta variável seria constante ao longo do tempo (modelo de riscos proporcionais padrão). No entanto, nesse modelo, a variável fragilidade física não apresentou significância estatística (SHR= 1,08; IC 95%: 0,54–2,17; $p= 0,83$), conforme ilustrado na tabela 18. Deste modo, sob a suposição de efeito constante ao longo do tempo, a fragilidade não esteve associada ao risco de morte quando considerado o transplante o evento competidor.

Tabela 18 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray assumindo efeito constante da fragilidade física sobre o risco de óbito, considerando transplante como evento competidor

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
Fragilidade física	1,08	0,54 - 2,17	0,39	0,21	0,834

SHR= subdistribuição *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança.

Diante das análises anteriores e considerando que o efeito da fragilidade física sobre o risco de morte poderia variar ao longo do seguimento, foi estimado um modelo de riscos competitivos com covariáveis que variam no tempo (*Time-varying covariates*, TVC), ou seja, que permitissem a interação da fragilidade com o tempo. Nesse modelo (tabela 19), observou-se que o efeito da fragilidade no risco de morte era significativamente maior no início do acompanhamento (SHR Inicial = 5,47; IC 95%: 1,26–23,67; $p = 0,023$), mas apresentava redução significativa ao longo do tempo (SHR TVC= 0,99; IC 95%: 0,97–1,00; $p = 0,008$). Esses achados sugerem que o impacto da fragilidade sobre o risco de morte diminuiu progressivamente durante o seguimento. Este resultado indica uma violação do pressuposto de riscos proporcionais, ou seja, a variável fragilidade física não se comporta da mesma forma como preditora de evento ao longo do seguimento.

Tabela 19 - Associação entre fragilidade física e óbito no modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariável dependente do tempo

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
Fragilidade física Inicial	5,47	1,27 - 23,67	4,09	2,27	0,023
Fragilidade física TVC	0,99	0,97 - 1,00	0,01	-2,66	0,008

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo.

Para avaliar o efeito da fragilidade física sobre o risco de morte diante de outros potenciais fatores associados ao desfecho de interesse, ajustou-se o modelo para variáveis clínicas relevantes como idade, sexo e uso de balão intra-aórtico (tabela 20) Diante do controle desses fatores, o efeito inicial da fragilidade física permanecia elevado (SHR inicial = 3,39; IC 95%: 0,76–15,11; $p = 0,110$) e demonstrava redução ao longo do tempo (SHR TVC = 0,987; IC 95%: 0,973–1,001; $p = 0,061$), embora não atingisse significância estatística e, portanto, não estivesse associado a maior risco de morte. Nesse modelo, o balão intra-aórtico emergiu como preditor de risco de morte (SHR inicial = 8,26; IC 95%: 2,15–31,78; $p = 0,002$), porém seu efeito também se reduziu ao longo do tempo (SHR TVC = 0,98; IC 95%: 0,95-0,99; $p = 0,029$).

Tabela 20 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariáveis de tempo ajustado para variáveis clínicas relevantes

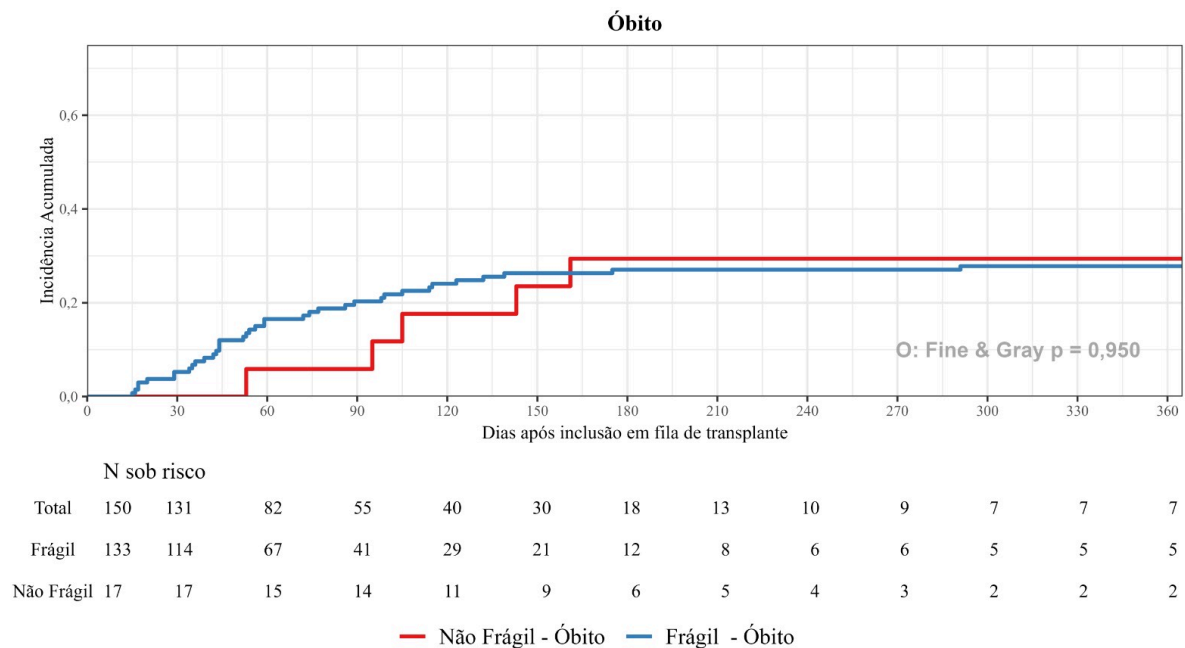
Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
Fragilidade física - Inicial	3,39	0,76 - 15,11	2,59	1,60	0,110
Idade	1,01	0,96 – 1,07	0,03	0,31	0,755
Sexo	2,26	0,65 – 7,93	1,45	1,27	0,205
BIA	8,26	2,15 – 31,78	5,68	3,07	0,002
Fragilidade física - TVC	0,99	0,97 - 1,00	0,01	-1,87	0,061
Idade	1,00	0,99 - 1,00	0,00	-0,21	0,836
Sexo	0,99	0,97 - 1,01	0,01	-1,36	0,173
BIA	0,98	0,95 - 0,99	0,01	-2,19	0,029

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; BIA: balão intra-aórtico.

4.6.2.2 Fragilidade cognitiva MoCA e óbito por todas as causas no modelo de riscos competitivos

A figura 9 ilustra as curvas de incidência acumulada de óbito por todas as causas no seguimento de 1 ano, utilizando modelo de riscos competitivos, sendo o transplante o evento competidor, estratificada pela fragilidade cognitiva mensurada por MoCA. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes frágeis e não frágeis (teste de Fine & Gray, $p=0,950$).

Figura 9 - Incidência cumulativa de óbito geral de acordo com a Fragilidade cognitiva MoCA no seguimento de 1 ano



Para avaliar o impacto da fragilidade cognitiva mensurada por MoCA, utilizou-se a variável como categórica e numérica. A análise univariada (tabela 21) mostrou que a presença de fragilidade cognitiva por MoCA não estava associada ao risco de morte tanto na variável categórica (SHR = 1,03; IC 95%: 0,44–2,44; p = 0,949) quanto na numérica (SHR = 1,05; IC 95%: 0,82–1,33; p = 0,740). Deste modo, sob a suposição de efeito constante no tempo, a fragilidade cognitiva medida pelo MoCA não está associada significativamente ao risco de morte.

Tabela 21 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray assumindo efeito constante da fragilidade cognitiva sobre o risco de óbito, considerando transplante como evento competidor

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
CogF MoCA (categórica)	1,03	0,44 - 2,44	0,46	0,06	0,949
CogF MoCA (numérica)	1,05	0,82 - 1,33	0,13	0,33	0,740

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; CogF= fragilidade cognitiva; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*.

Reconhecendo que o efeito da fragilidade cognitiva também poderia variar ao longo do seguimento, foram traçadas análises com a interação da variável com o tempo (TVC). O efeito inicial indica que indivíduos com maior fragilidade cognitiva

tinham risco inicial elevado de morte (SHR inicial= 1,61; IC 95%: 1,12–2,32; $p= 0,011$). Quando avaliada a variável de acordo com a interação com o tempo nota-se que este efeito diminui progressivamente ao longo do tempo (SHR TVC = 1,00; IC 95%: 0,99–1,00; $p= 0,011$), embora continue estatisticamente significativo. Estes achados sugerem que o impacto da fragilidade cognitiva sobre o risco de morte não é constante durante o seguimento (tabela 22).

Tabela 22 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariável de tempo: efeito da fragilidade cognitiva (numérica) sobre o risco de óbito considerando transplante como evento competidor

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
Fragilidade cognitiva MoCA Inicial	1,61	1,12 - 2,32	0,30	2,54	0,011
Fragilidade cognitiva MoCA TVC	1,00	0,99 - 1,00	0,003	-2,55	0,011

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; MoCA: *Montreal cognitive assessment*.

Quando ajustados para variáveis clínicas relevantes como idade, sexo e uso de BIA (tabela 23) o efeito inicial da fragilidade cognitiva MoCA (SHR inicial = 1,27; IC 95%: 0,88–1,85; $p= 0,210$) e da interação com o tempo (SHR TVC = 0,997; IC 95%: 0,993–1,001; $p = 0,145$) não foram significativos. No entanto, o uso de BIA manteve-se preditor do risco de morte (SHR inicial = 8,24; IC 95%: 2,18–31,23; $p = 0,002$), com efeito que diminuía ao longo do tempo (SHR TVC: 0,98; IC 95%: 0,96–1,00; $p= 0,022$), porém mantendo-se significativo.

Tabela 23 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariáveis de tempo ajustado para variáveis clínicas relevantes considerando a fragilidade cognitiva MoCA (numérica)

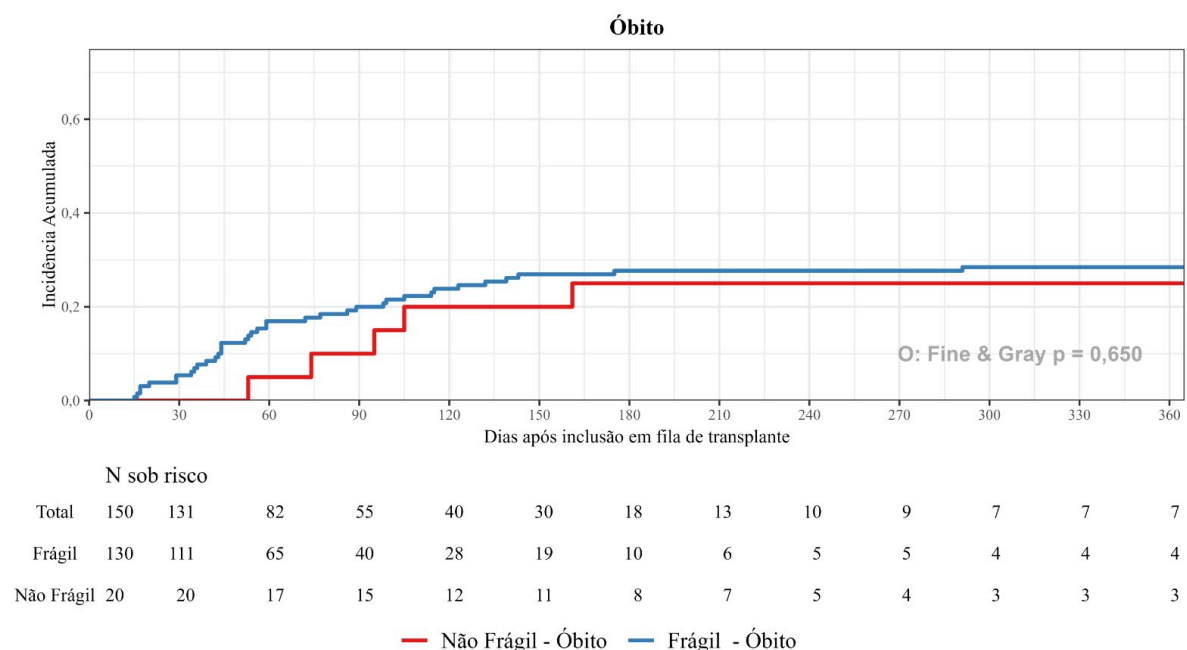
Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
CogF MoCA Inicial	1,27	0,88 - 1,85	0,25	1,25	0,210
Idade	1,01	0,96 - 1,07	0,03	0,19	0,848
Sexo	2,24	0,63 - 8,04	1,46	1,23	0,217
BIA	8,24	2,18 - 31,23	5,61	3,10	0,002
CogF MoCA TVC	0,997	0,993 - 1,001	0,003	-1,46	0,145
Idade	0,999	0,999 - 1,000	0,004	-0,09	0,926
Sexo	0,988	0,972 - 1,000	0,009	-1,37	0,170
BIA	0,974	0,953 - 0,996	0,011	-2,28	0,022

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; BIA= balão intra-aórtico; MoCA: *Montreal cognitive assessment*.

4.6.2.3 Fragilidade cognitiva WASI e óbito por todas as causas no modelo de riscos competitivos

A análise de riscos competitivos estratificada pela fragilidade cognitiva mensurada por WASI (figura 10) não demonstrou diferenças entre os grupos (teste de Fine Gray, $p=0,650$) no seguimento de 1 ano após inclusão em fila de transplante.

Figura 10 - Incidência cumulativa de riscos competitivos no óbito geral de acordo com a fragilidade cognitiva WASI no seguimento de 1 ano



Para investigar o impacto da fragilidade cognitiva sobre o risco de morte, foram utilizadas medidas categóricas e numéricas de fragilidade cognitiva WASI (tabela 24). Em um primeiro momento, cada variável cognitiva foi analisada de maneira isolada e assumiu-se o efeito constante no tempo. Como variável categórica, a fragilidade cognitiva mensurada por WASI isoladamente não estava associada de forma significativa ao risco de morte (SHR=1,24; IC 95%: 0,51–3,00; $p = 0,648$), assim como quando considerada como variável numérica (SHR=1,06; IC 95%: 0,83–1,36; $p = 0,650$). Esses resultados sugerem que, sob a suposição de efeito constante no tempo, não há evidência de que a fragilidade cognitiva WASI influencie o risco de morte no seguimento de 1 ano.

Tabela 24 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray assumindo efeito constante da fragilidade cognitiva (WASI) sobre o risco de óbito, considerando transplante como evento competidor

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
CogF WASI (categórica)	1,24	0,51 - 3,00	0,56	0,46	0,648
CogF WASI (numérica)	1,06	0,83 - 1,36	0,14	0,45	0,650

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; CogF: fragilidade cognitiva; WASI: Escala Wechsler Abreviada de Inteligência.

Reconhecendo que o efeito da fragilidade cognitiva poderia variar ao longo do tempo, foram estimados modelos que permitissem a interação das variáveis cognitivas com o tempo (TVC). A tabela 25 ilustra que na fragilidade cognitiva WASI numérica o efeito inicial foi significativo (SHR= 1,57; IC 95%:1,11-2,23; p = 0,012) e análise ao longo do tempo mostrou que o efeito da fragilidade cognitiva WASI diminuía progressivamente com o tempo (SHR = 1,00; IC 95%:0,99-1,00; p= 0,007), o que sugere a violação do pressuposto de riscos proporcionais e, portanto, sugere que a variável CogF WASI influencia o risco de óbito de maneiras diferentes ao longo do seguimento de 1 ano.

Tabela 25 - Associação entre fragilidade cognitiva WASI (numérica) e óbito no modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariável dependente do tempo

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	p-valor
Fragilidade cognitiva WASI Inicial	1,57	1,11 - 2,23	0,28	2,53	0,012
Fragilidade cognitiva WASI TVC	1,00	0,99 - 1,00	0,002	-2,71	0,007

SHR: subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência.

Ajustando-se a análise para variáveis clínicas (tabela 26) observou-se que a fragilidade cognitiva WASI não foi preditor independente de morte por todas as causas tanto no efeito inicial (SHR inicial= 1,25; IC 95% 0,31-5,20; p= 0,759) quanto na interação temporal (SHR TVC= 1,00; IC 95% 0,99-1,02; p= 0,847). A presença de balão intra-aórtico mostrou-se preditor do risco de morte (SHR inicial = 8,51; IC 95%: 2,26–32,13; p= 0,002) com efeito que diminuía ao longo do tempo (SHR TVC= 1,00; IC 95%: 1,00-1,01; p= 0,019). Deste modo, nessa análise, o balão intra-

aórtico mostrou-se preditor do risco de morte no marco inicial e ao longo do tempo de seguimento.

Tabela 26 - Modelo de riscos competitivos de Fine-Gray com covariáveis do tempo ajustado para variáveis clínicas considerando a fragilidade cognitiva WASI (numérica)

Variável	SHR	IC 95%	Erro padrão	z	P-valor
CogF WASI - Inicial	1,23	0,85 - 1,78	0,24	1,05	0,293
Idade	1,01	0,95 - 1,07	0,03	0,17	0,865
Sexo	2,27	0,63 - 8,20	1,49	1,25	0,213
BIA	8,51	2,26 - 32,13	5,77	3,16	0,002
CogF WASI -TVC	1,00	1,00 - 1,01	0,002	-1,30	0,195
Idade	1,00	1,00 - 1,01	0,004	-0,04	0,966
Sexo	0,99	0,98 - 1,01	0,009	-1,40	0,161
BIA	0,98	0,96 - 1,00	0,011	-2,34	0,019

SHR=subdistribuição *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TVC: covariáveis que variam ao longo do tempo; BIA= balão intra-aórtico; WASI: Escala Wechsler abreviada de inteligência.

4.6.3 Análises do pós-transplante no seguimento de 1 ano

A tabela 27 apresenta a avaliação de desfechos exploratórios no pós-transplante. Em nossa casuística, 101 (67,3%) pacientes foram submetidos ao transplante. O tempo médio de permanência em UTI após a cirurgia foi de $12 \pm 8,8$ dias e o tempo médio de intubação orotraqueal (IOT) foi de $1,6 \pm 1,8$ dias. Até o término de seguimento deste estudo, a alta hospitalar ocorreu em 82,2% dos casos (83 pacientes), após uma média de $48,5 \pm 26,2$ dias de internação após o transplante cardíaco. A reinternação, excluídas as eletivas para procedimentos de biópsia, ocorreu para 64 pacientes (63,4%). O tempo médio entre a alta hospitalar e a readmissão foi de $97,6 \pm 106,1$ dias.

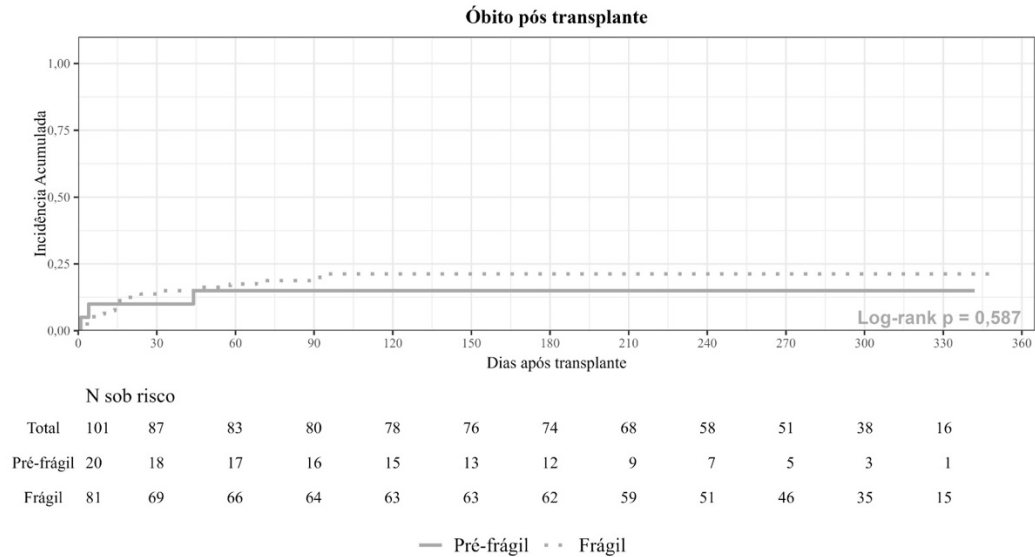
Tabela 27 - Avaliação dos desfechos exploratórios pós-transplante

	Total (N=101)
IOT (dias), Média (DP)	$1,6 \pm 1,8$
UTI pós transplante (dias), Média (DP)	$12 \pm 8,8$
Alta hospitalar, (%)	83(82,2)
Internação pós transplante (dias) Média (DP)	$48,5 \pm 26,2$
Reinternação, (%)	64(63,4)
Alta hospitalar e readmissão (dias), Média (DP)	$97,6 \pm 106,1$

Porcentagens foram calculadas em relação ao total de participantes incluídos no estudo e que transplantaram; ¹ Porcentagens para motivos da 1ª reinternação foram calculadas em relação ao total de participantes tiveram reinternação sintomática. IOT= intubação orotraqueal; UTI: unidade de terapia intensiva

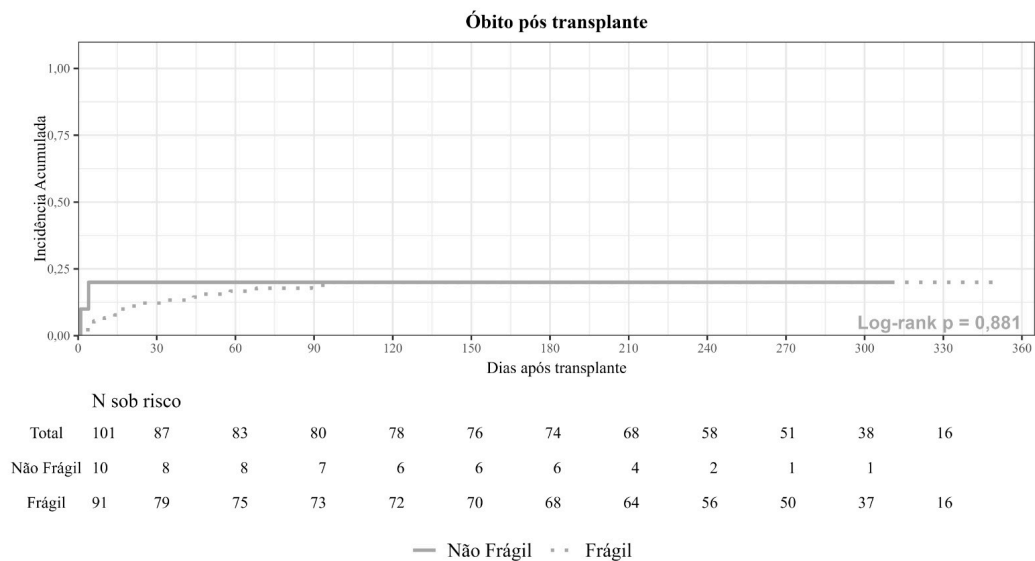
A figura 11 mostra as curvas de incidência acumulada de óbito no pós-transplante de acordo com a presença de fragilidade física. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em um ano (Log-rank, $p=0,587$).

Figura 11 - Incidência cumulativa de óbito pós transplante na fragilidade física



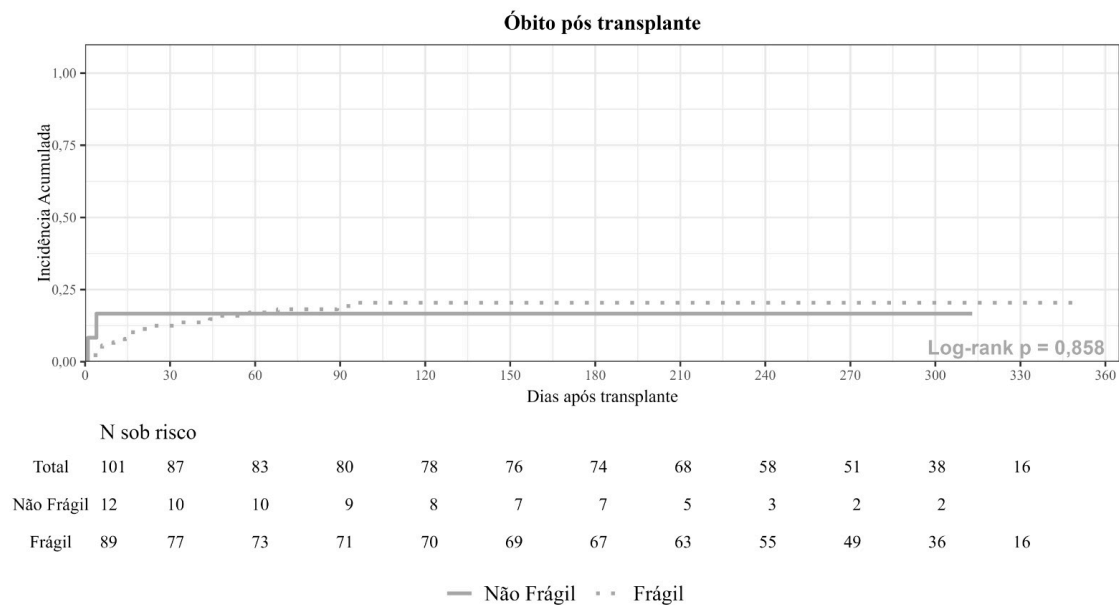
A análise do óbito no pós-transplante de acordo com a presença de fragilidade cognitiva mensurada por MoCA (figura 12) não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre pacientes frágeis e não frágeis (Log-rank, $p=0,881$).

Figura 12 - Incidência cumulativa de óbito pós transplante na fragilidade cognitiva mensurada por MoCA



A figura 13 ilustra a análise do óbito no pós-transplante de acordo com a presença de fragilidade cognitiva mensurada por WASI. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes frágeis e não frágeis (Log-rank, $p=0,858$).

Figura 13 - Incidência cumulativa de óbito pós transplante na fragilidade cognitiva mensurada por WASI



4.6.4 Análises da fragilidade cognitiva pré e pós-transplante

Após o transplante, 22 pacientes foram reavaliados quanto à presença de fragilidade cognitiva em até 30 dias após a cirurgia, seguindo o mesmo protocolo do pré-transplante. A tabela 28 apresenta os dados comparativos entre o pré e pós transplante nos três modelos de fragilidade do estudo. Entre os 22 pacientes avaliados no período pré-transplante e reavaliados após o procedimento, observamos mudanças nos domínios físico, cognitivo e de sintomas depressivos. É importante ressaltar que o número reduzido de participantes ($n=22$) limita o poder estatístico das comparações, motivo pelo qual alguns resultados devem ser interpretados com cautela.

A fragilidade física apresentou redução após o transplante. No período pré-operatório, 100% dos pacientes eram classificados como frágeis. No pós-transplante,

essa proporção caiu para 45,5%, enquanto 50% passaram a ser classificados como pré-frágeis e 4,5% como não frágeis ($p = 0,001$).

Na avaliação da fragilidade cognitiva pelo MoCA, verificou-se melhora dos desempenhos. Antes do transplante, 100% dos pacientes eram considerados frágeis e após o procedimento, 27,3% passaram a ser classificados como não frágeis cognitivamente, enquanto 72,7% permaneceram frágeis ($p = 0,041$). A pontuação média do MoCA aumentou de $3,5 \pm 1,6$ no pré-transplante para $4,9 \pm 0,9$ no pós-transplante.

A fragilidade cognitiva por WASI também apresentou mudança no pós-transplante, porém esta diferenciação não foi estatisticamente significativa ($p=0,074$). Todos os pacientes eram frágeis no período pré-operatório, enquanto 22,7% foram classificados como não frágeis após o transplante. A média numérica do WASI aumentou de $3,5 \pm 1,5$ para $5,0 \pm 0,7$ no pós-transplante.

Observou-se redução na presença de sintomas depressivos (BDI). No pré-transplante, 40,9% dos pacientes avaliados apresentavam algum grau de sintomatologia (leve, moderada ou grave). Após o transplante, 90,9% foram classificados com ausência de sintomas, com diminuição significativa dos escores de depressão ($p= 0,023$). A pontuação média do BDI caiu de $14,3 \pm 10,1$ no pré-transplante para $7,5 \pm 7,1$ no pós-transplante.

As análises da cognição pelas ferramentas MoCA e WASI podem ser vistas nos Anexos E e F, respectivamente.

Tabela 28 - Avaliação da fragilidade física e cognitiva no pré e pós transplante

	Pré-Transplante (N=22)	Pós-Transplante (N=22)	p-valor
Classificação Fragilidade Física Fried			
Não frágil (0 pontos)	0(0)	1(4,5)	0,001
Pré-frágil (1-2 pontos)	0(0)	11(50)	
Frágil (≥ 3 pontos)	22(100)	10(45,5)	
Classificação CogF MoCA			
Não-Frágil CogF MoCA (< 3 pontos)	0(0)	6(27,3)	0,041
Frágil CogF MoCA (3-5 pontos)	22(100)	16(72,7)	
Classificação CogF WASI			
Não-Frágil CogF WASI (< 3 pontos)	0(0)	5(22,7)	0,074
Frágil CogF WASI (3-5 pontos)	22(100)	17(77,3)	
Classificação BDI			
Ausência de sintomas	13(59,1)	20(90,9)	0,023
Sintomas leves	6(27,3)	0(0)	
Sintomas moderados	2(9,1)	1(4,5)	
Sintomas graves	1(4,5)	1(4,5)	

Porcentagens foram calculadas em relação ao total de participantes com resultado pré e pós-tx.

*Teste de McNemar para dados categóricos pareados. Para fragilidade física foram feitas as comparações (não frágil x pré-frágil x frágil); para BDI (ausência de sintomas x presença de sintomas)
COgF= fragilidade cognitiva; MoCA= Montreal *cognitive assessment*; WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência; BDI= Inventário Beck de depressão.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo descreve pela primeira vez na população brasileira a prevalência de fragilidade cognitiva em pacientes em lista de espera para o transplante cardíaco. Identificou-se elevada prevalência de fragilidade física (78,7%) e fragilidade cognitiva por MoCA (88,7%) e WASI (86,7%,). Ainda que possuam enfoques distintos, o MoCA como instrumento de rastreio e o WASI como medida abrangente das funções cognitivas, a consistência entre os resultados obtidos pelas duas ferramentas aponta que ambas são adequadas para identificar comprometimento cognitivo nessa população e integrar o constructo da fragilidade cognitiva. Os achados desta coorte mostram que a presença de fragilidade física e/ou cognitiva aumenta o risco inicial de morte em candidatos ao transplante cardíaco. No entanto, o efeito destas variáveis diminui progressivamente ao longo do tempo, sugerindo que o impacto da fragilidade não é constante ao longo do seguimento e é atenuado na presença de variáveis clínicas, como uso de balão intra-aórtico.

A prevalência de fragilidade física, de acordo com os critérios de Fried, foi substancialmente superior à observada em outras coortes de candidatos a transplante, nas quais as taxas variavam entre 24% e 42% [8,11,12,59]. Esse resultado pode refletir tanto o perfil clínico mais grave dos pacientes atendidos em centros de alta complexidade no Brasil quanto o encaminhamento frequentemente tardio para avaliação de transplante em nosso contexto. A elevada dependência de drogas vasoativas e a necessidade de internação em UTI contribuíram para maior restrição ao leito e, conseqüentemente, para níveis reduzidos de atividade física, um dos componentes avaliados no fenótipo de Fried e que se mostrou determinante para a ausência de pacientes classificados como não frágeis em nossa amostra. Ademais, pondera-se que, no cenário brasileiro, o transplante cardíaco comumente ocorre após hospitalização e em regime de prioridade em fila, o que representa uma diferença acentuada quanto aos achados descritos em coortes internacionais.

A análise isolada da cognição tanto no teste de rastreio MoCA quanto na avaliação neuropsicológica WASI revelou que 84,7% da amostra apresentava algum grau de comprometimento cognitivo. Esses resultados convergem e superam os estudos que destacam prejuízo cognitivo entre 60 e 80% em candidatos ao transplante [11,12, 35]. Os resultados do MoCA evidenciaram maiores prejuízos em memória, atenção e abstração, domínios que estão diretamente relacionados à inteligência

fluida, responsável pela resolução de problemas, flexibilidade mental e raciocínio abstrato. Já os domínios mais preservados (orientação, linguagem e nomeação) refletem aspectos da inteligência cristalizada, ligada a conhecimentos consolidados e habilidades adquiridas ao longo da vida. Assim, o perfil encontrado converge com a literatura [2,3] e sugere que os pacientes mantêm repertórios linguísticos e de orientação básicos, mas apresentam prejuízos em processos cognitivos mais complexos, típicos da inteligência fluida, fundamentais para adaptação a situações novas e para a autonomia no dia a dia.

De modo convergente, o WASI revelou QI total médio de $73,4 \pm 15,2$ pontos, com 84,7% dos participantes classificados abaixo da média populacional ($QI < 90$). O QI de execução foi mais baixo que o QI verbal, indicando pior desempenho em tarefas de raciocínio abstrato e solução de problemas (inteligência fluida), com relativa preservação de conhecimentos adquiridos e vocabulário (inteligência cristalizada).

Quando associado ao escore de fragilidade física de Fried, o déficit cognitivo, identificado por MoCA ou WASI, compôs o constructo da fragilidade cognitiva. Considerando a elevada frequência de comprometimento cognitivo na amostra, verificou-se um aumento da prevalência global de fragilidade. Nesse contexto, a prevalência de fragilidade cognitiva ultrapassou 85%, valores muito superiores aos relatados em estudos anteriores. A literatura que apresenta o fator combinado de fragilidade (5 pontos do fenótipo de Fried + 1 ponto do dano cognitivo) descreve dados entre 33% e 42% de fragilidade cognitiva e estudos anteriores apontam taxa de 30% [8,11,12]. O nível de escolaridade ($8,9 \pm 4,8$ anos) da nossa população revelou-se um fator determinante para o desempenho cognitivo desses pacientes.

A utilização de uma ferramenta mais robusta de avaliação cognitiva (WASI), em paralelo aos testes de rastreio habitualmente empregados, representou um aspecto inovador do presente trabalho. No entanto, as análises de concordância e os resultados da amostra consagram o MoCA como uma ferramenta adequada, fornecendo informação válida e confiável para a composição da fragilidade cognitiva. Além disso, o MoCA apresenta vantagens práticas, como menor tempo de aplicação, fácil aplicabilidade ao contexto hospitalar e uso pelos diversos membros da equipe multiprofissional, diferente do teste neuropsicológico, restrito a psicólogos.

Os dados de fragilidade cognitiva levantam reflexões acerca de possíveis impactos na adesão ao tratamento e autocuidado, elementos centrais no contexto do transplante cardíaco e da terapia imunossupressora. Embora não tenha sido objeto

de análise direta neste estudo, trata-se de uma variável estratégica para o fortalecimento da evolução clínica e do prognóstico no período pós-transplante. Desta forma, a avaliação detalhada da rede de apoio, sua disponibilidade e funcionalidade, deve constituir foco de atenção e investimento psicoeducativo da equipe durante as etapas de avaliação, listagem e acompanhamento dos pacientes. Estudos prévios descrevem instrumentos de avaliação pré-transplante que contemplam o perfil familiar e ressaltam a relevância desse suporte como fator de proteção para o sucesso terapêutico [60,61]. Ademais, análises futuras poderão explorar a contribuição da rede de apoio efetiva no período pós-transplante, hipótese plausível para explicar a evolução clínica favorável pós-transplante em pacientes considerados frágeis cognitivamente.

Os achados deste estudo indicaram que 44% dos pacientes apresentavam sintomas depressivos em algum grau, com predomínio de manifestações leves a moderadas. Essa prevalência é comparável à observada em outras coortes de candidatos a transplante cardíaco, nas quais as taxas variavam entre 30% e 50% [38,39]. Esses números sugerem que um contingente expressivo de pacientes manifesta sinais de sofrimento psíquico em diferentes intensidades, com destaque para sintomas físicos e somáticos, manifestações que podem se confundir com a própria sintomatologia da insuficiência cardíaca avançada, o que reforça a necessidade de avaliações integradas entre cardiologia e saúde mental. Além disso, em nossa amostra houve associação significativa entre sintomas depressivos e fragilidade física.

Quanto ao desfecho primário, a fragilidade física por Fried e cognitiva por MoCA e WASI não foram capazes de prever o óbito censurado pelo transplante em um ano, porém a fragilidade física mostrou-se preditora de morte censurada pelo transplante no seguimento de 90 dias, assim como a classificação INTERMACS \geq III.

No desfecho secundário, a fragilidade física e a fragilidade cognitiva por MoCA e WASI, quando analisadas sob a suposição de efeito constante ao longo do tempo, não se mostraram preditoras de óbito geral nos seguimentos de 1 ano e de 90 dias. Entretanto, a avaliação por meio de covariáveis dependentes do tempo evidenciou violação do pressuposto de riscos proporcionais, indicando que o impacto da fragilidade sobre a mortalidade não é estático durante o seguimento. E embora os modelos tradicionais que assumem riscos proporcionais constantes não tenham identificado associação significativa entre as diferentes medidas de fragilidade e o

risco de morte, os modelos com covariáveis que variam no tempo revelaram um padrão consistente, pois tanto a fragilidade física quanto a cognitiva exerceram um efeito inicial mais elevado sobre o risco de óbito, seguido de redução progressiva ao longo do tempo. Esse comportamento reforça que a fragilidade não atua como um preditor fixo, mas como um marcador de vulnerabilidade aguda, cuja influência tende a ser mais pronunciada nas fases iniciais de maior instabilidade clínica e potencialmente atenuada à medida que o paciente estabiliza ou se adapta ao curso da doença.

Em resumo, a fragilidade física apresentou o efeito inicial mais pronunciado, permanecendo relevante mesmo após ajustes clínicos. Para as medidas cognitivas (MoCA e WASI), observou-se perfil semelhante, embora com perda de significância após o ajuste multivariado. A presença de balão intra-aórtico emergiu como preditor independente e robusto de mortalidade precoce em todos os modelos, reforçando o papel do suporte circulatório como marcador de risco.

Em conjunto, esses achados indicam que a fragilidade pré-transplante deve ser interpretada à luz do estado clínico agudo e de seu caráter potencialmente modificável. A redução progressiva do efeito da fragilidade ao longo do tempo sugere que a vulnerabilidade observada no momento da avaliação não necessariamente representa um fenótipo crônico, mas sim a expressão de uma condição clínica transitória. Tais resultados reforçam a necessidade de incorporar abordagens temporais na avaliação prognóstica e de considerar instrumentos mais sensíveis ao dinamismo da fragilidade em pacientes críticos na fila de transplante.

As análises do óbito pós-transplante no período de 1 ano mostraram que pacientes frágeis e não frágeis apresentam desempenho próximo. Esses dados aludem que, entre os pacientes submetidos ao transplante cardíaco, a fragilidade avaliada antes do procedimento não se associou de forma significativa ao risco de óbito no primeiro ano pós-operatório. Alguns dados da literatura apontam que pacientes frágeis submetidos ao transplante apresentam sobrevida semelhante à de pacientes não frágeis após a fase crítica inicial do pós-operatório, sugerindo que o transplante pode exercer efeito modulador sobre os desfechos em curto prazo [63].

Entre o pequeno grupo de pacientes reavaliados após o transplante, observou-se melhora nos domínios físico, cognitivo (MoCA) e de sintomas depressivos, com redução expressiva das classificações de fragilidade. Embora esses achados sugiram que parte da fragilidade pré-transplante seja potencialmente reversível, sobretudo

aquela associada ao estado clínico crítico, a interpretação deve considerar que o número reduzido de participantes limita o poder estatístico dessas comparações.

Por fim, é possível discutir a questão da adequação dos instrumentos de fragilidade para a área do transplante, especificamente em contextos como o brasileiro. Recentemente, pesquisadores americanos desenvolveram a Escala de Fragilidade para Transplante Pulmonar (LT-FS), uma ferramenta específica para a doença que demonstrou validade preditiva superior em comparação com os critérios de Fried e a Bateria Curta de Desempenho Físico (SPPB) [64]. Essa iniciativa destacou que instrumentos criados para populações em geral ou idosas podem não capturar adequadamente a complexidade fisiológica dos candidatos a transplante. Dada a alta acuidade, a imobilidade e a carga multidimensional frequentemente observadas nessa população, há uma clara necessidade de ferramentas de fragilidade específicas para transplante que incluam domínios não relacionados à mobilidade e sejam viáveis para uso em ambientes de cabeceira ou internação.

Nossos achados reforçam essa perspectiva, indicando que os instrumentos de avaliação de fragilidade disponíveis podem ser insuficientes para candidatos ao transplante cardíaco, sobretudo para aqueles listados em condição crítica. Esses resultados convergem para a necessidade de desenvolvimento de um escore de fragilidade específico para o contexto do transplante cardíaco [9]. O desenvolvimento e a validação de avaliações de fragilidade específicas para transplante cardíaco podem melhorar a precisão da estratificação de risco, otimizar a seleção de pacientes e, em última análise, aprimorar os desfechos nessa população de alto risco.

6 LIMITAÇÕES

Entre as limitações destaca-se o fato do estudo ser unicêntrico e conduzido em um hospital quaternário que concentra pacientes de maior gravidade. Essa característica pode restringir a validade externa dos achados, dificultando sua generalização para outras populações. A baixa escolaridade observada na amostra também merece atenção, pois representa um perfil distinto daquele descrito em estudos internacionais e pode ter influenciado o desempenho cognitivo e a elevada prevalência de fragilidade cognitiva encontrada.

Outro aspecto relevante foi a homogeneidade da população estudada, marcada pela alta predominância de fragilidade física e cognitiva. Essa distribuição assimétrica reduziu a variabilidade entre os grupos e possivelmente limitou a capacidade discriminatória das análises, impactando as análises estatísticas do estudo.

7 CONCLUSÃO

O estudo indicou elevada prevalência de fragilidade física e cognitiva entre candidatos ao transplante cardíaco, independentemente da ferramenta utilizada para a avaliação da cognição. Os três modelos de fragilidade obtiveram valores superiores aos reportados em coortes internacionais e a presença de sintomas depressivos ocorreu em frequência compatível com a literatura, observando-se associação entre fragilidade física e sintomas depressivos. Embora fragilidade física e cognitiva não tenham se mostrado determinantes para o risco de óbito censurado pelo transplante no seguimento de um ano, a fragilidade física foi um preditor de mortalidade nos primeiros 90 dias. Adicionalmente, as análises de riscos competitivos evidenciaram que tanto a fragilidade física quanto a cognitiva aumentaram o risco inicial de morte por todas as causas após a inclusão em lista de espera, com atenuação progressiva desse efeito ao longo do tempo.

8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Nossos achados indicam que fragilidade física e cognitiva exercem impacto clínico mais pronunciado no período inicial do seguimento, reforçando a importância de sua identificação sistemática na avaliação pré-transplante. A detecção precoce dessas condições permite a implementação de estratégias de manejo individualizadas, potencialmente capazes de mitigar riscos e otimizar o prognóstico dos candidatos ao transplante cardíaco. Desta forma, destaca-se a relevância de manter a avaliação da fragilidade, considerando seu valor prognóstico no curto prazo. Contudo, os resultados sugerem que sua presença não deve, isoladamente, justificar a exclusão da lista de transplante, uma vez que não foi observado impacto adverso no período pós-operatório. Esses achados sustentam a abordagem de elegibilidade atual, orientada por risco, evitando a exclusão de pacientes que possam se beneficiar do procedimento.

REFERÊNCIAS**

1. Poffo MR, Silva GV, Tognon AP, Queiroz FL, Figueiredo Neto JA, et al. Profile of patients hospitalized for heart failure in a tertiary care hospital. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017 Jun;30(3):189–98.
2. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol*. 2014 Dec;11(4):316–28.
3. Butts B, Gary R. Coexisting frailty, cognitive impairment, and heart failure: implications for clinical care. *J Clin Outcomes Manag*. 2015 Jan;22(1):38–46.
4. Feola M, Garnero S, Vallauri P, Francini A, Roux E, et al. Correlation between cognitive impairment and prognostic parameters in patients with congestive heart failure. *Arch Med Res*. 2007 Feb;38(2):234–9. Erratum in: *Arch Med Res*. 2007 Jul;38(5):590.
5. Pontes GM, Queiroz MG, Santos DC. Internações para tratamento de insuficiência cardíaca: uma análise epidemiológica. *Rev Iberoam Humanid Cienc Educ*. 2023 Apr;9(4):334–41.
6. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342–56.
7. Ministério da Saúde. DATASUS: Mortalidade 2022 por grupo CID-10 – Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2022 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
8. Jha SR, Ha HS, Hickman L, Hannu M, Davidson PM, et al. Frailty in advanced heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2015 Sep;20(5):553–60.
9. Kobashigawa J, Leaf D, Lee J, Choi J, Cheng R, et al. Frailty in heart transplantation: report from the Heart Workgroup of a consensus conference on frailty. *Am J Transplant*. 2021 Feb;21(2):636–44.

** De acordo com o estilo Vancouver.

10. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LE, Xavier Júnior JL, Souza-Neto JD, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Aug;111(2):230–89.
11. Jha SR, Hannu M, Chang S, Montgomery E, Ferrante LE, et al. Prevalence and prognostic significance of frailty in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *Transplantation.* 2016 Feb;100(2):429–36.
12. MacDonald PS, Au-Yeung E, Bennett P, Robson D, Aboyoun C, et al. The impact of frailty on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Feb;40(2):87–94.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146–56.
14. Azzopardi RV, Vermeiren S, Gorus E, Huygens M, Petrovic M, et al. Increasing use of cognitive measures in the operational definition of frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2018 May;43:10–6.
15. Rockwood K, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005 Aug;173(5):489–95.
16. Gobbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging.* 2010 Mar;14(3):175–81.
17. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S–1S.
18. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci.* 2014 Jul;6:192.
19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan;48(1):16–31. Erratum in: *Age Ageing.* 2019 Jul;48(4):601.
20. Tournadre A, Vial G, Pereira B, Chapurlat R, Soubrier M. Sarcopenia. *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):309–14.

21. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, et al. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev.* 2015 Mar;20:1–10.
22. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr;147(8):755–63.
23. Sasaki KI, Fukumoto Y. Sarcopenia as a comorbidity of cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2022 May;79(5):596–604. doi:10.1016/j.jjcc.2021.10.013.
24. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra JA, Ortega L, et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jul;18(7):869–75.
25. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Slides – Sobrevida pós-transplante cardíaco; 2022 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://www.isHLT.org/>
26. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Santamato A, Seripa D, et al. Different models of frailty in predementia and dementia syndromes. *J Nutr Health Aging.* 2011 Aug;15(8):711–9.
27. Zhang T, Liu C, Jiang Y, Hu L, Tao X, et al. Prevalence and associated risk factors of cognitive frailty: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jan;13:755926.
28. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, et al. Cognitive frailty: rationale and definition from an I.A.N.A./I.A.G.G. international consensus group. *J Nutr Health Aging.* 2013 Sep;17(9):726–34.
29. Smid J, Landeira-Fernandez J, Porto FHG, Brucki SMD, Bahia VS, et al. Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN. *Dement Neuropsychol.* 2022;16(3):1–24.
30. Won CW, Lee S, Kim J, Chon J, Kim S, et al. Modified criteria for diagnosing “cognitive frailty”. *Psychiatry Investig.* 2018 Sep;15(9):839–42.

31. Huang Y, Zhao X, Wang Q, Yu X, Li H, et al. Prediction model for cognitive frailty in older adults: a systematic review and critical appraisal. *Front Aging Neurosci.* 2023 Apr;15:1119194.
32. Cesari M, Sloane PD, Zimmerman S. The controversial condition of cognitive frailty: what it is, what it should be. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Feb;21(2):146–8.
33. Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – Second Edition (WASI-II). *J Psychoeduc Assess.* 2011;31(3):337–41.
34. Yates DB, Schneider A, Viana ME. Apresentação da escala de inteligência Wechsler abreviada (WASI). *Aval Psicol.* 2006 Dec;5(2):227–33.
35. Mapelli D, Cavallaro R, Bottasini F, Duzzi D, Rozzini R. Neuropsychological profile in a large group of heart transplant candidates. *PLoS One.* 2013 Dec;6(12):e28313.
36. Vogels R, Scheltens P, Schroeder-Tanka J, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):440–9.
37. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment. *Circulation.* 2008 Oct;118(17):1768–75.
38. Ramos S, Prata J, Bettencourt P. Depression predicts mortality and hospitalization in heart failure: a six-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2016 Sep;24:162–70.
39. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017 Jul;36:78–87.
40. Madan SA, Sokoreli I, van Veldhuisen DJ, Gorter TM, van der Meer P, et al. Frailty assessment in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2016 Oct;22(10):840–4.
41. Frisoli A, Ingham SJM, Paes AT, Greve JM, Nappi J, et al. Frailty predictors and outcomes among older patients with cardiovascular disease: data from FRAGICOR. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015 Jul–Aug;61(1):1–7.

42. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov;56(20):1668–76.
43. Afilalo J, Kim S, O'Brien S, Brennan JM, Edwards FH, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar;63(8):747–62.
44. Kuyumcu ME, Halil M, Kara O, Yesil Y, Arı S, et al. Ultrasonographic evaluation of calf muscle mass and architecture in elderly patients with and without sarcopenia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jul;65:218–24.
45. Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Hirsch S. Rectus femoris ultrasound for the assessment of muscle mass in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015 Apr;61(1):33–8.
46. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, Sarwal A, Berney S, et al. Ultrasonography in the intensive care setting: detecting changes in muscle quantity and quality. *J Crit Care*. 2015 Oct;30(5):1151.e9–14.
47. Minetto MA, Caresio C, Saipina V, Agosti F, Maffioletti NA. Ultrasound-based detection of low muscle mass in older adults. *PMR*. 2016 May;8(5):453–62.
48. Sarmiento ALR. Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA para rastreio de comprometimento cognitivo leve [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009.
49. Lopes F, Baptista D, Gomes R. Reflexões sobre a interpretação da escala Wechsler para adultos. *Acta Colomb Psicol*. 2012 Dec;15(2):109–18.
50. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the BDI-II. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):389–94.
51. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2011.

52. Hajduk AM, Kiefe CI, Person SD, Gore JG, Allison JJ, et al. Cognitive change in heart failure: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):451–60.
53. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Estudos de adaptação do MoCA para a população portuguesa. *Aval Psicol*. 2010 Dec;9(3):345–57.
54. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M158–66.
55. Hammond K, Mampilly J, Bernard AC, et al. Validity and reliability of rectus femoris ultrasound measurements. *J Rehabil Res Dev*. 2015;51(7):1155–64.
56. Bart NK, Powell A, McDonald PS. The role of frailty in advanced HF and cardiac transplantation. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr;10:1082371.
57. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, et al. REDCap: Research Electronic Data Capture. Vanderbilt University; 2024.
58. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, et al. Sarcopenia: revised European consensus. *Age Ageing*. 2019 Jan;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169.
59. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, et al. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2017 Apr;23(4):345–56.
60. Maldonado JR, Sher Y, Lolak S, Swendsen H, Skibola D, et al. The SIPAT: a prospective study. *Psychosom Med*. 2015;77(9):1018–30.
61. Maldonado JR, Sher Y, Lolak S, Altinok J, Swendsen H, et al. The SIPAT: a new tool for psychosocial evaluation of transplant candidates. *Psychosomatics*. 2012;53(2):123–32.
62. Denfeld QE, Fang JC, Chiong JR, Givertz MM, Kobashigawa J, et al. Assessing and managing frailty in advanced heart failure: ISHLT consensus. *J Heart Lung Transplant*. 2023 Nov;S1053-2498(23)02028-4.

63. Aili SR, Ribeiro AL, Lima MV, Dias RC, Britto RR, et al. Prevenção e reversão da fragilidade na insuficiência cardíaca: revisão sistemática. *Circ J*. 2021 Dec;86(1):14–22.
64. Singer JP, Peterson ER, Christensen J, Elicker BM, Wilson SR, et al. Development of the Lung Transplant Frailty Scale. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(7):892–904.
65. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 17*. College Station (TX): StataCorp LLC; 2021.

ANEXOS

ANEXO A

Figura 14 - Termo de consentimento livre e esclarecido

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. Dados da pesquisa:

Título da pesquisa: Prevalência e Principais Desfechos da Síndrome da Fragilidade e Sarcopenia em Pacientes em Fila de Transplante Cardíaco.

Pesquisador principal: Fabiana Goulart Marcondes-Braga.

Pesquisador executante: Erika Tiemi Ikeda.

Subprojeto: Prevalência e Principais Desfechos da Fragilidade Cognitiva e Sintomas depressivos em Pacientes em Fila de Transplante Cardíaco.

Pesquisador principal: Fabiana Goulart Marcondes-Braga.

Pesquisador executante: France Matos de Oliveira.

Co-pesquisador: Dr. Sandrigo Mangini.

Departamento/Instituto: Unidade Clínica de Transplante Cardíaco – Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC.FMUSP)

De acordo com a resolução [466/2012](#) os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa.

II. Descrição e objetivo da pesquisa:

O senhor (a) está sendo convidado (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: “**Prevalência e Principais Desfechos da Síndrome da Fragilidade e Sarcopenia em Pacientes em Fila de Transplante Cardíaco**”. A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, o senhor (a) receberá algumas informações para compreender este estudo e fazer sua escolha. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, riscos, desconfortos e seu direito de sair do mesmo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em seu tratamento ou na relação com os médicos e a equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas, e o senhor (a) poderá esclarecer todas as dúvidas que tiver. Apenas quando entender e quando decidir participar do estudo deverá rubricar e assinar as duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o senhor (a) e a outra com o pesquisador responsável pelo estudo.

1 – Apresentação do estudo e objetivo

A insuficiência cardíaca é uma condição em que o coração é incapaz de bombear o sangue em quantidade suficiente para dar resposta às necessidades do corpo. Esta condição pode ser decorrente de dilatação do coração por diferentes causas como infarto agudo do miocárdio, hipertensão, etilismo, doença de Chagas, alterações genéticas, doenças restritivas, doenças de depósito, infecções virais e diversas outras. Apesar dos avanços no

Rubrica sujeito da pesquisa ou responsável:

Rubrica responsável pelo projeto:

tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca, uma parcela dos pacientes com esta condição permanece com sintomas de cansaço, falta de ar, inchaço, dificuldade para fazer esforço que limitam suas atividades diárias. O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para pacientes que não melhoram dos sintomas mesmo após o uso de medicações adequadas.

Muitos dos pacientes que apresentam insuficiência cardíaca ficam muito debilitados e podem apresentar duas condições denominadas: síndrome de fragilidade e sarcopenia. A **síndrome da fragilidade** está associada a um conjunto de fatores que torna nosso corpo fraco e impede que ele combata de forma eficaz as doenças que apresentamos. A **sarcopenia** corresponde à perda de músculo que pode ser responsável por fraqueza generalizada. Tanto a síndrome de fragilidade quanto a sarcopenia interferem no resultado do transplante cardíaco. Porém não sabemos como estas duas síndromes se comportam em pacientes em fila de transplante.

A nossa intenção nesses estudo é:

- Avaliar a frequência destas duas síndromes em pacientes candidatos ao transplante cardíaco e qual a implicação após o transplante.
- **Avaliar a prevalência de fragilidade cognitiva e de sintomas depressivos em pacientes candidatos ao transplante cardíaco e qual a implicação após o transplante.**

Sua participação nesses estudo consiste em responder a algumas questões e fazer alguns testes para medir a sua força, a velocidade com que você anda e avaliar o tamanho do músculo da coxa. Serão realizadas algumas avaliações, todas iguais como vamos explicar para o senhor (a) mais à frente, sendo a primeira no momento da entrada na lista de transplante e as outras mensalmente até o transplante **enquanto estiver internado em fila de transplante ou 6 meses após a inclusão se estiver aguardando pelo transplante em casa. Após 30 dias do transplante faremos nova avaliação e a partir de então acompanharemos seu seguimento por um ano.** Cada avaliação acontecerá da seguinte forma:

O(a) senhor(a) responderá a um questionário incluindo algumas perguntas sobre **como o senhor se sente e como é seu comportamento, sobre** perda de peso, atividades diárias, sintomas e atividade física e ao final de acordo com suas respostas conseguiremos se o(a) senhor(a) apresenta algum grau de fragilidade. A seguir faremos alguns testes para avaliar sarcopenia: o(a) senhor(a) sentará numa cadeira, **sempre que possível**, para realizar o teste de força, apertando um aparelho que será colocado na sua mão com a maior força que conseguir, isso será feito 3 vezes em cada mão. O maior valor será anotado como sua força. Em seguida o(a) senhor(a) será levado até um espaço apropriado e terá que andar por 5 metros, como anda na rua normalmente. O(a) senhor(a) irá caminhar esta distância 3 vezes e sua velocidade vai ser usada para saber se está andando bem, devagar, muito devagar ou extremamente devagar. Ao final do teste, será realizada a medida da espessura (tamanho) e da área do músculo da coxa com ajuda de uma máquina de ultrassom. O(a) senhor(a) ficará deitado numa maca, com a perna bem solta. Uma pequena marcação será feita na sua perna com uma caneta onde vamos colocar o gel e o aparelho para poder avaliar e medir a espessura e a área (tamanho) do músculo. Faremos isso 3 vezes.

2 – Exames que poderão ser realizados e riscos:

Exames de imagem: o único exame a ser realizado pelo senhor durante esta pesquisa é o ultrassom do músculo coxo-femoral (músculo da coxa). Para a realização deste exame o senhor ficará deitado em uma maca, usaremos

Rubrica sujeito da pesquisa ou responsável:

Rubrica responsável pelo projeto:

um transdutor (aparelho) com gel para visualizar a imagem do músculo no aparelho. Para este exame não será necessário uso de contraste.

Testes para avaliação de fragilidade e sarcopenia: os testes envolvem questionários a serem respondidos e testes físicos. O(a) senhor(a) poderá sentir um pouco incomodado com algumas perguntas pessoais, mas suas respostas serão confidenciais e somente suas pontuações serão divulgadas na pesquisa sem identificação, ou seja, ninguém vai saber que foi você que respondeu aquela pergunta. Nenhum dos testes oferecerá riscos físicos e serão feitos somente quando o(a) senhor(a) estiver em condições clínicas. Os mesmos serão realizados por profissionais experientes, capacitados e habilitados. Todos os esforços serão realizados para evitar qualquer desconforto. Porém caso o senhor sinta qualquer desconforto no momento da realização dos testes físicos (teste de caminhada e teste de força), o senhor terá o direito de pedir para interromper os testes.

Testes de avaliação cognitiva e de humor: O(a) senhor(a) responderá a algumas perguntas, analisará imagens e realizará atividades manuais com objetos. Para a avaliação do humor, responderá a perguntas sobre como se sente nas últimas semanas, as perguntas relacionam-se a sensação de tristeza; desesperança; dificuldades na tomada de decisão, alteração de peso, apetite, sono e libido, entre outros. Para avaliação da cognição, serão realizadas atividades verbais e de execução. Nas atividades verbais, o (a) senhor(a) responderá sobre o significado de palavras, memorizará sequências de números ou frases, estabelecerá categorias entre duas palavras diferentes, entre outros. Nas atividades de execução, copiará figuras, ligará pontos entre objetos, construirá imagens com cubos a partir de uma imagem impressa, entre outros.

Exames de sangue: para este estudo o senhor não precisará coletar sangue adicional aos exames que o senhor realiza na rotina dos pacientes em fila de transplantes. Os dados relacionados aos exames de sangue serão obtidos a partir do seu prontuário médico.

3 – Benefícios para o participante: Participando deste estudo o(a) senhor(a) estará realizando uma avaliação bem completa de sua condição física no momento do transplante cardíaco. Embora não haja benefício imediato, o senhor estará sendo visto frequentemente por nossa equipe e estará contribuindo para melhorar o conhecimento sobre estas duas condições em pacientes em fila e possibilitando que mudanças no tratamento aconteçam e permitam melhores resultados após transplante cardíaco.

4 – Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dra. Fabiana Goulart Marcondes-Braga** que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, Bl 1 – telefone: 2661-5482 e que poderá esclarecer suas dúvidas. Se o senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: (11) 2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549 – Email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

5 – Participação voluntária: A participação do senhor (a) nesse estudo é voluntária e caso o senhor (a) não queira participar não haverá prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Caso o senhor (a) escolha

**Rubrica sujeito da pesquisa ou responsável:
Rubrica responsável pelo projeto:**

participar desse estudo, é garantida a liberdade de retirada de seu consentimento, deixando assim de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

6 – Direito de confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, ou seja, sua identidade será sempre preservada.

7 – Informações sobre resultados: O senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais dessa pesquisa, quando o estudo ainda estiver acontecendo, e/ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

8 – Despesas e compensações: Não há previsão de recompensas pela sua participação no estudo. Também não haverá despesas pessoais para o senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas relacionados a essa pesquisa. Se existir qualquer despesa adicional relacionada a esse estudo, ela será coberta pelo orçamento da pesquisa. Em caso de algum dano à sua saúde decorrente do estudo, é garantido ao senhor (a) todo o atendimento médico na Instituição sem nenhum custo.

9 – Outras informações: O pesquisador deste estudo se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para fins desta pesquisa, porém em caso de sobra de material biológico para utilização de estudos futuros, estes só serão realizados com prévio consentimento do senhor(a) e nova aprovação do Comitê de Ética.

Caso ocorra algum dano à sua saúde decorrente da participação nesta pesquisa, o(a) senhor (a) será atendido pela médica assistente do Núcleo de Transplante Cardíaco do InCor, Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga no endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 10º andar, Bl 2 – telefone: (11) 2661-5482

**Rubrica sujeito da pesquisa ou responsável:
Rubrica responsável pelo projeto:**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Eu discuti com a **Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga e/ou Dr. Sandrigo Mangini e/ou Erika Tiemi Ikeda e/ou France Matos de Oliveira** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Rubrica sujeito da pesquisa ou responsável:
Rubrica responsável pelo projeto:

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Rubrica sujeito da pesquisa ou responsável:
Rubrica responsável pelo projeto:

ANEXO B

Figura 15 - Folha de registro MoCA


MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos
				Contorno [] Números [] Ponteiros []		
NOMEAÇÃO				[] [] []		___/3
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	Rosto [] Veludo [] Igreja [] Margarida [] Vermelho []	1ª tentativa [] 2ª tentativa []	Sem Pontuação		
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2				___/2
	Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1
	Subtração de 7 começando pelo 100	[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		___/3
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.	[] O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []				___/2
	Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).	[] _____ (N ≥ 11 palavras)				___/1
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta	[] trem - bicicleta [] relógio - régua				___/2
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto [] Veludo [] Igreja [] Margarida [] Vermelho []	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS			___/5
OPCIONAL	Pista de categoria Pista de múltipla escolha					
ORIENTAÇÃO	[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade					___/6
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP - SP 2007)					TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30	

ANEXO C

Figura 16 - Folha de resposta WASI



ESCALA WECHSLER ABREVIADA
DE INTELIGÊNCIA™

Protocolo de Registro

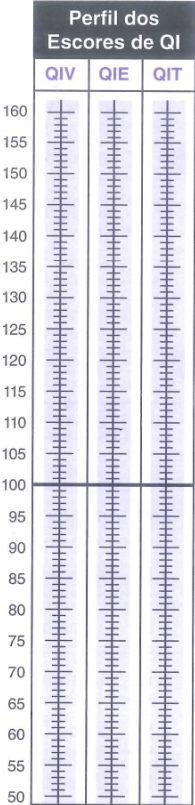
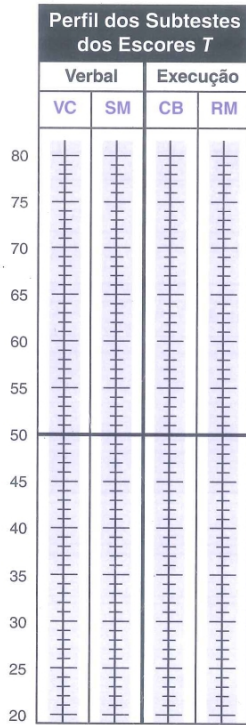
	Ano	Mês	Dia
Data de Aplicação			
Data de Nascimento			
Idade			

Nome: _____ ID: _____

Instituição: _____ () Pública () Privada

Ano Escolar/ Nível de Escolaridade: _____ Aplicador: _____

Escore dos Subtestes		
Subtestes	Pontos Brutos	Escore T
Vocabulário (VC)		
Cubos (CB)		
Semelhanças (SM)		
Raciocínio Matricial (RM)		
Soma dos Escores T		
Verbal		
Execução		
4-Subtestes		
2-Subtestes		
Escala Total		



	Escore de QI WASI				Intervalos de Predição			
	Soma dos Escores T	QI	Percentil	Intervalo de Confiança	WISC-IV		WAIS-III	
					90%	68%	90%	68%
Verbal (QIV)				-				
Execução (QIE)				-				
Escala Total-4 (QIT-4)				-	-	-	-	-
Escala Total-2 (QIT-2)				-				

© 2019 Casapsi Livraria e Editora Ltda
 É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
 Av. Francisco Matarazzo, 1500 - Cj. 51
 Edifício New York - Centro Empresarial Água Branca
 Barra Funda - São Paulo/SP - CEP 05001-100
 www.pearsonclinical.com.br



WASI Copyright © 1999 by NCS Pearson, Inc. Brazilian adaptation Copyright © 2014 NCS Pearson, Inc.
 Adapted and reproduced by Casa do Psicólogo under license from NCS Pearson, Inc.
 www.casado psicologo.com.br
 No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from NCS Pearson, Inc.

1. Vocabulário



Itens de Entrada

6 – 8 anos: Item 5
9 – 89 anos: Item 9



Sequência Inversa

6 – 8 anos: se o examinando obtém um escore de 0 ou 1 no item 5 ou 6, aplicar os itens 1 – 4 na sequência *direta*.

9 – 89 anos: se o examinando obtém um escore de 0 ou 1 no item 9 ou 10, aplicar os itens 5 – 8 na sequência *inversa* até que o examinando obtenha escores perfeitos em dois itens consecutivos. Se o examinando não obtiver dois escores perfeitos consecutivos, aplicar os itens 1 – 4 na sequência *direta*.



Interrupção

Após 5 erros consecutivos de 0 ponto na sequência *direta*.



Itens de Término

6 – 8 anos: Após o item 30
9 – 11 anos: Após o item 34
12 – 16 anos: Após o item 38
17 – 89 anos: Sem item de término



Pontuação

Itens 1 – 4: 0 ou 1 ponto
Itens 5 – 42: 0, 1 ou 2 pontos

Itens	Respostas	Pontos (0 ou 1)
1. Peixe		
2. Pá		
3. Mapa		
4. Concha		
6-8 → 5. Pássaro		(0, 1 ou 2)
6. Lanterna		
7. Carro		
8. Camisa		
9-89 → 9. Animal de Estimação		
10. Férias		
11. Sapato		
12. Polícia		
13. Almoço		
14. Transformar		
15. Carroça		
16. Sino		
17. Crocodilo		
18. Revelar		
19. Calendário		

Continua →

1. Vocabulário *(Continuação)*





	Itens	Respostas	Pontos (0, 1 ou 2)
	20. Culpar		
	21. Balão		
	22. Famoso		
	23. Tradição		
	24. Entusiasmado		
	25. Impulso		
	26. Pressa		
	27. Entreter		
	28. Motivo		
	29. Improvisar		
6-8	30. Dançar		
	31. Impressionante		
	32. Impertinente		
	33. Devoto		
9-11	34. Tendência		
	35. Ruminar		
	36. Presunçoso		
	37. Imponente		
12-16	38. Regozijar		
	39. Impetuosidade		
	40. Intermitente		
	41. Nicho		
	42. Panaccia		

Escore Bruto Máximo































6 – 8 anos:	56 pontos
9 – 11 anos:	64 pontos
12 – 16 anos:	72 pontos
17 – 89 anos:	80 pontos

**Escore
Bruto Total**

2. Cubos

 INICIO Itens de Entrada 6 – 8 anos: Item 1 9 – 89 anos: Item 3	 Sequência Inversa 9 – 89 anos: se o examinando obtém um escore de 0 ou 1 no item 3 ou 4, aplicar os itens 1 – 2 na sequência <i>inversa</i> até que o examinando obtenha escores perfeitos em dois itens consecutivos.	 Interrupção Após 3 erros consecutivos de 0 ponto na sequência direta.	 Pontuação Itens 1 – 4: 2 pontos para modelos corretos na 1ª tentativa 1 ponto para modelos corretos na 2ª tentativa 0 ponto para modelos incorretos nas duas tentativas Itens 5 – 13: 0 a 7 pontos
--	---	--	--

Examinando

	Modelos	Tempo-limite	Modelos Incorretos		Tempo de Execução em Segundos	Modelo Correto	Pontos (Marque os pontos apropriados para cada item)							
			Tentativa 1	Tentativa 2			0	1	2					
6-8		30"				S N	0	1	2					
		60"				S N	0	1	2					
9-89		60"				S N	0	1	2					
		60"				S N	0	1	2					
		60"				S N	0	21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7			
		60"				S N	0	21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7			
		60"				S N	0	21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7			
		60"				S N	0	21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7			
		60"				S N	0	21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7			
		120"				S N	0	66"-120" 4	46"-65" 5	31"-45" 6	1"-30" 7			
		120"				S N	0	76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7			
		120"				S N	0	76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7			
		120"				S N	0	76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7			

Examinador

Escore Bruto Máximo
Todas as Idades: 71 pontos

Escore Bruto Total

3. Semelhanças



Itens de Entrada

6 – 8 anos: Item 1
9 – 11 anos: Item 5
12 – 89 anos: Item 7



Sequência Inversa

9 – 11 anos: se o examinando obtém um escore de 0 ou 1 no item 5 ou 6, aplicar os itens 1 – 4 na sequência *direta*.
12 – 89 anos: se o examinando obtiver um escore de 0 ou 1 nos itens 7 ou 8, aplicar os itens 5 e 6 na sequência *inversa* até que o examinando obtenha escores perfeitos em dois itens consecutivos. Se o examinando não obtiver dois escores perfeitos consecutivos, aplicar os itens 1 – 4 na sequência *direta*.



Interrupção

Após 4 erros consecutivos de 0 ponto na sequência direta.



Itens de Término

6 – 8 anos: Após o item 20
9 – 11 anos: Após o item 24
12 – 89 anos: Sem item de término



Pontuação

Itens 1 – 4: 0 ou 1 ponto
Itens 5 – 26: 0, 1 ou 2 pontos

	Itens	Respostas				Pontos
6-8	1. Veículos de 4 rodas	Navio	ÔNIBUS	Bicicleta	Trem	(0 ou 1)
	2. Objetos de jantar	COLHER	Panela	Tigela	Abridor de lata	
	3. Roupas	Corda	Bola	TÊNIS	Lápis de cera	
	4. Frutas	BANANA	Feijão	Abóbora	Batata	
9-11	5. Uvas – Morangos					(0, 1 ou 2)
	6. Vaca – Urso					
12-89	7. Vermelho – Azul					
	8. Camisa – Casaco					
	9. Avião – Ônibus					
	10. Caneta – Lápis					
	11. Círculo – Quadrado					
	12. TV – Jornal					
	13. Amor – Ódio					
	14. Tigela – Prato					
	15. Criança – Adulto					
	16. Sentar – Correr					
	17. Ombro – Tornozelo					
	18. Vapor – Nuvem					
	19. Mais – Menos					
6-8	20. Liso – Áspero					
	21. Tradição – Hábito					
	22. Pássaro – Flor					

Continua

3. Semelhanças (Continuação)

Itens	Respostas	Pontos
		(0, 1 ou 2)
23. Capitalismo – Socialismo		
24. Fotografia – Canção		
25. Paz – Guerra		
26. Liberdade – Lei		

9-11 PARE

Escore Bruto Máximo
 6 – 8 anos: 36 pontos
 9 – 11 anos: 44 pontos
 12 – 89 anos: 48 pontos

Escore Bruto Total

4. Raciocínio Matricial

INÍCIO

Itens de Entrada
 Administrar primeiro os itens de exemplo A e B.
 6 – 8 anos: Item 1
 9 – 11 anos: Item 5
 12 – 44 anos: Item 7
 45 – 79 anos: Item 5
 80 – 89 anos: Item 1

Sequência Inversa
 9 – 11 anos e 45 – 79 anos: se o examinando obtém um escore 0 nos itens 5 ou 6, aplicar os itens 1 – 4 na sequência *inversa* até que o examinando obtenha escores perfeitos em dois itens consecutivos.
 12 – 44 anos: se o examinando obtém um escore 0 nos itens 7 ou 8, aplicar os itens 1 – 6 na sequência *inversa* até que o examinando obtenha escores perfeitos em dois itens consecutivos.

Interrupção
 Após 6 erros consecutivos de 0 ponto na sequência direta.

PARE

Itens de Término
 6 – 8 anos: Após item 28
 9 – 11 anos: Após item 32
 12 – 44 anos: Sem item de término
 45 – 79 anos: Após item 32
 80 – 89 anos: Após item 28

Pontuação
 Itens 1 – 35: 0 ou 1 ponto

Itens	Alternativas (Marque a resposta do examinando)						Pontos (0 ou 1)
A.	1	2	3	4	5	NS	
B.	1	2	3	4	5	NS	
1.	1	2	3	4	5	NS	
2.	1	2	3	4	5	NS	
3.	1	2	3	4	5	NS	
4.	1	2	3	4	5	NS	
5.	1	2	3	4	5	NS	
6.	1	2	3	4	5	NS	
7.	1	2	3	4	5	NS	
8.	1	2	3	4	5	NS	
9.	1	2	3	4	5	NS	
10.	1	2	3	4	5	NS	
11.	1	2	3	4	5	NS	
12.	1	2	3	4	5	NS	
13.	1	2	3	4	5	NS	
14.	1	2	3	4	5	NS	
15.	1	2	3	4	5	NS	
16.	1	2	3	4	5	NS	
17.	1	2	3	4	5	NS	

6-8 80-89 PARE

9-11 45-79 PARE

12-44 PARE

Itens	Alternativas (Marque a resposta do examinando)						Pontos (0 ou 1)
18.	1	2	3	4	5	NS	
19.	1	2	3	4	5	NS	
20.	1	2	3	4	5	NS	
21.	1	2	3	4	5	NS	
22.	1	2	3	4	5	NS	
23.	1	2	3	4	5	NS	
24.	1	2	3	4	5	NS	
25.	1	2	3	4	5	NS	
26.	1	2	3	4	5	NS	
27.	1	2	3	4	5	NS	
28.	1	2	3	4	5	NS	
29.	1	2	3	4	5	NS	
30.	1	2	3	4	5	NS	
31.	1	2	3	4	5	NS	
32.	1	2	3	4	5	NS	
33.	1	2	3	4	5	NS	
34.	1	2	3	4	5	NS	
35.	1	2	3	4	5	NS	

6-8 80-89 PARE

9-11 45-79 PARE

Escore Bruto Máximo
 6 – 8 anos: 28 pontos
 9 – 11 anos: 32 pontos
 12 – 44 anos: 35 pontos
 45 – 79 anos: 32 pontos
 80 – 89 anos: 28 pontos

Escore Bruto Total

ANEXO D

Tabela 29 - Respostas e classificação do Inventário Beck de Depressão (BDI)

Inventário Beck de Depressão (BDI)	Total (N=150)
1 - Tristeza	
Não me sinto triste	109(72,7)
Eu me sinto triste	36(24)
Estou sempre triste e não consigo sair disto	2(1,3)
Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	3(2)
2 - Pessimismo	
Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro	136(90,7)
Eu me sinto desanimado quanto ao futuro	9(6)
Acho que nada tenho a esperar	0(0)
Acho o futuro se esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	5(3,3)
3 - Autodepreciação	
Não me sinto um fracasso	133(88,7)
Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum	8(5,3)
Quanto olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos	4(2,7)
Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	5(3,3)
4 - Falta de satisfação	
Tenho tanto prazer em tudo como antes	99(66)
Não sinto mais prazer nas coisas como antes	40(26,7)
Não encontro um prazer real em mais nada	3(2)
Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	8(5,3)
5 - Sensação de Culpa	
Não me sinto especialmente culpado	120(80)
Eu me sinto culpado grande parte do tempo	23(15,3)
Eu me sinto culpado na maior parte do tempo	1(0,7)
Eu me sinto sempre culpado	6(4)
6 - Sensação de Punição	
Não acho que esteja sendo punido	113(75,3)
Acho que posso ser punido	5(3,3)
Creio que vou ser punido	1(0,7)
Acho que estou sendo punido	31(20,7)
7 - Decepção	
Não me sinto decepcionado comigo mesmo	138(92)
Estou decepcionado comigo mesmo	10(6,7)
Estou enojado de mim	0(0)
Eu me odeio	2(1,3)
8 - Autoacusações	
Não me sinto de qualquer modo pior que os outros	89(59,3)
Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros	39(26)
Eu me culpo sempre por minhas falhas	15(10)
Eu me culpo por tudo de mal que acontece	7(4,7)
9 - Ideação Suicida	
Não tenho quaisquer ideias de me matar	144(96)
Tenho ideia de me matar, mas não as executaria	4(2,7)
Gostaria de me matar	0(0)
Eu me mataria se tivesse oportunidade	2(1,3)
10 - Choro	
Não choro mais que o habitual	84(56)
Choro mais agora do que costumava	41(27,3)
Agora, choro o tempo todo	5(3,3)
Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira	20(13,3)
11 - Irritabilidade	
Não sou mais irritado agora do que já fui	60(40)
Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava	21(14)
Agora, eu me sinto irritado o tempo todo	3(2)
Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar	66(44)
12 - Relação Social	
Não perdi o interesse pelas outras pessoas	127(84,7)
Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar	12(8)

Inventário Beck de Depressão (BDI)	Total (N=150)
Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas	5(3,3)
Perdi todo o interesse pelas outras pessoas	6(4)
13 - Indecisão	
Tomo decisões tão bem quanto antes	104(69,3)
Adio a tomada de decisões mais do que costumava	19(12,7)
Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes	17(11,3)
Absolutamente não consigo mais tomar decisões	10(6,7)
14 - Imagem Corporal	
Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes	107(71,3)
Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo	30(20)
Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativo	5(3,3)
Acredito que pareço feio	8(5,3)
15 - Fadiga	
Posso trabalhar tão bem quanto antes	19(12,7)
É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa	29(19,3)
Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa	29(19,3)
Não consigo fazer qualquer trabalho	73(48,7)
16 - Sono	
Consigo dormir tão bem como o habitual	54(36)
Não durmo tão bem como costumava	49(32,7)
Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir	24(16)
Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	23(15,3)
17 - Cansaço	
Não fico mais cansado do que o habitual	43(28,7)
Fico cansado mais facilmente do que costumava	43(28,7)
Fico cansado em fazer qualquer coisa	34(22,7)
Estou cansado demais para fazer qualquer coisa	30(20)
18 - Apetite	
O meu apetite não está pior do que o habitual	73(48,7)
Meu apetite não é tão bom como costumava ser	47(31,3)
Meu apetite é muito pior agora	15(10)
Absolutamente não tenho mais apetite	15(10)
19 - Perda de peso	
Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente	63(42)
Perdi mais do que 2 quilos e meio	52(34,7)
Perdi mais do que 5 quilos	26(17,3)
Perdi mais do que 7 quilos	9(6)
20 - Preocupação somática	
Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual	53(35,3)
Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação	67(44,7)
Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa	13(8,7)
Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa	17(11,3)
21 - Sexualidade	
Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo	64(42,7)
Estou menos interessado por sexo do que costumava	41(27,3)
Estou muito menos interessado por sexo agora	17(11,3)
Perdi completamente o interesse por sexo	28(18,7)
BDI - Total de pontos	14,6± 9
Classificação BDI	
ausência de sintomas	84(56)
sintomas moderados	16(10,7)
sintomas leves	38(25,3)
sintomas graves	12(8)

As variáveis categóricas estão expressas e número absoluto e porcentagem n (%) e as numéricas em média e desvio padrão (média ± DP). BDI= Inventário Beck de depressão.

ANEXO E

Tabela 30 - Análises pré e pós tx MoCA

	Pré-Transplante (N=22)	Pós-Transplante (N=22)
Visuoespacial		
Teste de lógica	9 (40,9)	9(40,9)
Cubo	7(31,8)	5(22,7)
Contorno relógio	22(100)	19(86,4)
Números do relógio	11(50)	11(50)
Ponteiros do relógio	7(31,8)	12(54,5)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	2,5 ±1,4	2,5 ± 1,6
Nomeação		
Leão	22(100)	21(95,5)
Rinoceronte	11(50)	15(68,2)
Camelo	21(95,5)	20(90,9)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,8
Memória 1a tentativa		
Rosto	21(95,5)	20(90,9)
Veludo	16(72,7)	17(77,3)
Igreja	11(50)	14(63,6)
Margarida	18(81,8)	21(95,5)
Vermelho	13(59,1)	19(86,4)
Memória 2a tentativa		
Rosto	11(50)	11(50)
Veludo	14(63,6)	14(63,6)
Igreja	12(54,5)	19(86,4)
Margarida	12(54,5)	13(59,1)
Vermelho	15(68,2)	18(81,8)
Atenção - sequência de números		
Sequência 21854	6(27,3)	5(22,7)
Sequência 742	13(59,1)	11(50)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	0,9 ± 0,7	0,7 ± 0,8
Atenção - letras		
Menor do que 2 erros	19(86,4)	20(90,9)
Maior ou igual a 2 erros	3(13,6)	2(9,1)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,4
Atenção - sequência de números		
4 ou 5 subtrações corretas - 3 pontos	10(45,5)	7(31,8)
2 ou 3 subtrações corretas - 2 pontos	2(9,1)	2(9,1)
1 subtração correta - 1 ponto	6(27,3)	10(45,5)
0 subtrações corretas - 0 pontos	3(13,6)	3(13,6)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	1,8 ±12	1,6 ±1,1
Atenção - Total de pontos		
Média (desvio padrão)	3,5 ±1,7	3 ±1,8
Linguagem - frases		
Frase 1 correta	19(86,4)	17(77,3)
Frase 2 correta	19(72,7)	16(72,7)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,7
Linguagem - fluência		
Menos do que 11 palavras com F	16(72,7)	13(59,1)
11 ou mais palavras com F	6(27,3)	9(40,9)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	0,3 ± 0,5	0,5 ± 0,5
Linguagem - Total de pontos		
Média (desvio padrão)	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,9
Abstração		
Trem - Bicicleta	14(63,6)	(59,1)
Relógio - Régua	5(22,7)	(40,9)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	0,9 ± 0,8	1,0 ± 0,8
Memória 3a tentativa		
Rosto	7(31,8)	10(45,5)
Veludo	8(36,4)	13(59,1)
Igreja	12(54,5)	17(77,3)

	Pré-Transplante (N=22)	Pós-Transplante (N=22)
Margarida	8(36,4)	11(50)
Vermelho	13(59,1)	17(77,3)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	2,2 ± 1,5	3.1 ± 1.4
Orientação		
Dia do mês	19(86,4)	19(86,4)
Mês	22(100)	21(95,5)
Ano	22(100)	21(95,5)
Dia da semana	20(90,9)	22(100)
Lugar	22(100)	22(100)
Cidade	22(100)	22(100)
Total de pontos		
Média (desvio padrão)	5,8 ± 0,5	5,7 ± 0,6
MOCA - Total de pontos		
Média (desvio padrão)	20 ± 4,6	20,5 ± 4,5
Classificação Fragilidade Cognitiva Moca		
Abaixo da média populacional	19(86,4)	19(86,4)
Acima da média populacional	3(13,6)	3(13,6)

Porcentagens foram calculadas em relação ao total de participantes com resultados pré e pós tx.

MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*.

ANEXO F

Tabela 31 - Análise pré e pós tx WASI

	Pré-Transplante (N=22)	Pós-Transplante (N=22)
QI Execução		
Média (DP)	69,9 ± 10,7	73,7 ± 11,9
Classificação de QI Execução		
Retardo	13 (59,1)	12(54,5)
Limítrofe	5 (22,7)	4(18,2)
Médio Inferior	3(13,6)	3(13,6)
Médio	1(4,5)	3(13,6)
Médio Superior	0(0)	0(0)
QI Verbal		
Média (DP)	74,2 ±13,6	73,3 ± 14,1
Classificação de QI Verbal		
Retardo	9(40,9)	8(36,4)
Limítrofe	7(31,8)	7(31,8)
Médio Inferior	3(13,6)	5(22,7)
Médio	2(9,1)	2(9,1)
Médio Superior	1(4,5)	0(0)
Superior	0(0)	0(0)
Muito Superior	0(0)	0(0)
QI Total		
Média (DP)	68,7 ± 11,1	70,1 ± 12,5
Classificação de QI Total		
Retardo	14(63,6)	12(54,5)
Limítrofe	4(18,2)	5(22,7)
Médio Inferior	2(9,1)	3(13,6)
Médio	2(9,1)	2(9,1)
Médio Superior	0(0)	0(0)
Classificação WASI		
Abaixo da média populacional	20(90,9)	20(90,9)
Acima da média populacional	2(9,1)	2(9,1)

Porcentagens foram calculadas em relação ao total de participantes com resultados pré e pós tx. WASI= Escala Wechsler abreviada de inteligência; QI= coeficiente de inteligência.