

## Lista de espera para transplante pulmonar no Estado de São Paulo: características dos pacientes e preditores de mortalidade\*

### Lung transplantation waiting list in State of São Paulo: patients' characteristics and predictors of death

Francisco Costa da Silva Junior<sup>1</sup>, José Eduardo Afonso Júnior<sup>2</sup>, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes<sup>3</sup>, Fábio Biscegli Jatene<sup>4</sup>

Silva Junior FC da S, Afonso Junior JE, Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB. Lista de espera para transplante pulmonar no Estado de São Paulo: características dos pacientes e preditores de mortalidade. Rev Med (São Paulo). 2009 jan.-mar.;88(1):20-35.

**RESUMO:** *Introdução:* Atualmente, a alocação de pulmões no Brasil baseia-se, sobretudo, no tempo de espera em lista (Li) para transplante pulmonar (TxP). *Objetivos:* (1) Determinar o perfil dos pacientes em Li, e (2) Identificar preditores de mortalidade em lista (PMLi). *Casística e métodos:* Analisamos os prontuários de 164 pacientes inscritos na Li por nosso serviço, de 2001 até 2008. Os PMLi foram obtidos por uma análise de riscos proporcionais de Cox. *Resultados:* Os pacientes foram inclusos na Li com  $40,9 \pm 15,7$  anos, sobretudo por enfisema (24,5%). Diagnóstico de enfisema ou bronquiectasias (risco relativo [RR]=0,15;  $p=0,002$ ), tempo de tromboplastina parcial ativada > 30 segundos (RR=3,28;  $p=0,002$ ), albumina plasmática > 3,5 g/dl (RR=0,41;  $p=0,033$ ) e saturação da hemoglobina > 85% (RR=0,44;  $p=0,031$ ) foram identificados como PMLi. *Conclusões:* (1) Algumas variáveis podem prever o risco de morte em Li para TxP; (2) Conhecer as características dos receptores de TxP é essencial para futuras medidas de aprimoramento dos critérios de alocação de TxP.

**DESCRITORES:** Transplante de pulmão/estatísticas & dados numéricos. Listas de espera. Análise de sobrevivência. Pneumopatias/mortalidade. Centros médicos acadêmicos/estatísticas & dados numéricos.

\* Trabalho premiado no COMU - 2008. Área Cirúrgica - Prêmio Oswaldo Cruz, 2008.

<sup>1</sup>. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup>. Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>3</sup>. Professor Associado da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>4</sup>. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Endereço para Correspondência:** Francisco Costa da Silva Junior. Rua Teodoro Sampaio, 281. Apart. 31. Cerqueira César. São Paulo, SP. CEP 05405-000. E-mail: francisco\_jun27@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O transplante pulmonar tem sido reconhecido como uma alternativa de tratamento efetiva para pacientes com pneumopatias graves<sup>19</sup>, notadamente fibrose pulmonar idiopática (FPI) ou secundária, hipertensão pulmonar (HP) primária ou secundária, fibrose cística (FC), bronquiectasias e enfisema associado ou não à deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina (enfisema/def. AT)<sup>53,58</sup>.

Em 2006, 2.173 transplantes pulmonares foram realizados no mundo, sendo 1,3% na América do Sul<sup>58</sup>. Esse número está bem aquém da demanda por transplante pulmonar, sendo a baixa taxa de aproveitamento de pulmões doados<sup>24</sup> um dos principais fatores limitantes. No Estado de São Paulo, apenas 4,9% dos pulmões doados são efetivamente encaminhados para transplante<sup>24</sup>, o que contribui para a alta mortalidade em lista de espera.

Atualmente, a alocação de receptores de transplante pulmonar no Brasil é baseada primariamente no tempo de espera em lista, grupo sanguíneo ABO e dados antropométricos (altura e circunferência torácica). Tal método foi alvo de questionamentos nos Estados Unidos (EUA) acerca de sua equidade e utilidade<sup>44</sup>, tanto assim que, desde maio de 2005, um novo critério de priorização passou a ser adotado nos EUA, chamado de *Lung Allocation Score* (Escore de Alocação de Pulmão), ou simplesmente LAS<sup>45</sup>.

Apesar da evidente necessidade de se avaliar a equidade e a efetividade do atual sistema de alocação de transplantes de pulmão no Brasil, pouco se conhece acerca do perfil clínico-demográfico dos pacientes que adentram a lista de espera. Sabendo-se que as doenças que têm indicação para transplante pulmonar possuem tempos de evolução diferentes<sup>40</sup>, com diferentes probabilidades de morte ao longo de sua evolução<sup>59</sup>, há que se refletir, por exemplo, sobre a desigualdade de chances de se conseguir realizar o transplante pulmonar uma vez registrado na lista de espera<sup>59</sup>. Além disso, diferentes grupos de pacientes podem apresentar diferentes índices de benefício com o transplante de pulmão, tanto em ganho de sobrevivência<sup>22,31,32,56,57</sup> como em melhora da qualidade de vida<sup>1,7,28,47,61,65</sup>.

Assim, o objetivo deste estudo é (1) avaliar o perfil clínico-demográfico dos pacientes que já estiveram ou estão em lista de espera para o transplante pulmonar inscritos por nosso serviço e (2) determinar variáveis preditoras de mortalidade em lista de espera para o transplante pulmonar.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa instituição. Termo de consentimento livre e esclarecido não foi requerido para a realização da pesquisa.

### Seleção dos pacientes

Analisamos os arquivos médicos de uma coorte retrospectiva de 164 pacientes que adentraram a lista de espera para o transplante de pulmão, inscritos por nossa instituição, desde o início do programa de transplante pulmonar em 2001 até a data de finalização da coleta dos dados para este trabalho, em 8 de junho de 2008. Todos os pacientes inscritos na lista de espera preenchiam critérios padronizados internacionais desenvolvidos para esse fim.<sup>5</sup> Não foram incluídos os pacientes que, após inscritos em lista, tiveram sua inscrição inativada por algum motivo (2 pacientes), bem como pacientes encaminhados para avaliação para inclusão em lista mas que não foram inscritos. Nosso serviço responde por 75,8% das inscrições na lista de espera por transplante de pulmão no Estado de São Paulo<sup>50</sup>.

Trinta e um pacientes do total de 164 (18,9%) faleceram enquanto aguardavam em lista, e o restante (133/164, 81,1%) se enquadravam em uma das seguintes categorias: aguardando em lista (62/164, 37,8%), vivo após ter sido transplantado (45/164, 27,4%) ou falecido após ter sido transplantado (26/164, 15,9%).

### Variáveis analisadas

Analisamos variáveis clínicas, demográficas e de exames complementares disponíveis para cada paciente, quais sejam: *dados demográficos* (data de nascimento; gênero; cor; perímetro torácico; peso; altura; data de inclusão em lista; data do óbito); *dados clínicos gerais* (diagnóstico de base; tipo de transplante realizado [uni ou bilateral]; tabagismo; hipertensão arterial sistêmica; diabetes; classe funcional (*New York Heart Association* – NYHA); grupo sanguíneo ABO); *ecocardiograma* (fração de ejeção; pressão sistólica da artéria pulmonar [PSAP]; presença de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo; presença de disfunção de ventrículo direito); *uso de oxigênio suplementar domiciliar* (tempo de uso total; tempo de uso diário; fluxo de oxigênio utilizado); *cateterismo cardíaco* (presença de disfunção coronariana [irregularidades ou obstruções]; presença de anormalidades à ventriculografia; pressão média da artéria pulmonar [PAP]; pressão do leito capilar pulmonar [PCP];

pressão do átrio direito [PAD]; débito cardíaco [DC]; *prova de função pulmonar* (capacidade vital forçada [CVF]; volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1]; volume expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada [VEF25-75%]; capacidade pulmonar total [CPT]; volume residual [VR]; difusão de monóxido de carbono [DCO]); *exames laboratoriais* (creatinina plasmática; clearance de creatinina; tempo de protrombina [TP]; atividade de protrombina [AP]; tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]; albumina plasmática; bilirrubinas total, direta e indireta); *teste da caminhada em 6 minutos* (distância percorrida em 6 minutos [DP6M]; saturação inicial da hemoglobina; saturação final da hemoglobina; tempo de recuperação); *gasometria arterial*, primariamente em ar ambiente ou, quando não disponível, em uso de O<sub>2</sub> suplementar (pH; pressão parcial arterial de oxigênio [PaO<sub>2</sub>]; pressão parcial arterial de dióxido de carbono [PaCO<sub>2</sub>]; bicarbonato; excesso de base [EB]; saturação da hemoglobina [SatO<sub>2</sub>]); *variáveis calculadas a partir dos dados coletados* (índice de massa corpórea [IMC]; idade à inclusão em lista; tempo decorrido para o óbito em lista desde a inclusão em lista; tempo decorrido para o transplante desde a inclusão em lista; tempo decorrido entre o transplante e o óbito pós-transplante; tempo de acompanhamento desde a inclusão em lista; queda da saturação da hemoglobina no teste da caminhada em 6 minutos).

### Análise dos dados

Análise descritiva foi utilizada para descrever as características clínicas e demográficas dos pacientes inclusos na lista para transplante pulmonar. Variáveis contínuas são expressas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP) e variáveis categóricas, como número absoluto e percentual em relação ao total de pacientes analisados. Comparações entre subgrupos de pacientes foram feitas através de testes t-Student não pareados quando os dados analisados eram contínuos e apresentavam evidências de estarem normalmente distribuídos ou através de testes não paramétricos de Mann-Whitney-Wilcoxon quando os dados, apesar de contínuos, não apresentavam distribuição normal. Testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher foram usados quando os dados eram categóricos. Consideramos significantes valores de  $p < 0,05$ .

A análise comparativa foi utilizada na procura por fatores preditores de mortalidade em lista. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: óbitos em lista de espera ( $n=31$ ) e não óbitos em lista de espera ( $n=135$ )<sup>48,49</sup>. Os dados contínuos faltantes nas variáveis de cada grupo foram estimados por meio

do método *maximum likelihood estimation* (MLE), implementado pelo algoritmo EM do software SPSS 16.0. Variáveis dicotômicas, isto é, que podem assumir um dentre dois estados possíveis, faltantes foram estimadas por meio da atribuição de valores de modo que a proporção entre os dois estados fosse mantida dentro de cada grupo. Todas as variáveis<sup>56</sup> analisadas eram candidatas a integrar o modelo, exceto as que possuíam um percentual de dados completos  $< 65\%$  em pelo menos 1 dos grupos, na tentativa de reduzir possíveis vieses decorrentes do processo de estimativa de dados faltantes. As variáveis selecionadas foram utilizadas inicialmente num modelo de análise de risco proporcional, univariada, de Cox<sup>11</sup>. As doenças de base foram subdivididas em 2 grupos de diagnósticos com maior e menor probabilidade de óbito em lista, de acordo com a análise da semelhança entre as curvas de sobrevivência em lista (método de Kaplan-Meier) obtidas para cada diagnóstico, através de testes log-rank e de Breslow. Neste trabalho, adotamos a nomenclatura “risco relativo” para o *hazard ratio* obtido pela regressão de Cox, por simplicidade. Taxas de risco relativo para óbito em lista, não ajustadas, foram obtidas para cada variável, bem como seus intervalos de confiança a 95%. Subsequentemente, foram incluídas na análise multivariada apenas as variáveis cujo nível de significância na análise univariada resultou em  $p < 0,25$ <sup>52</sup>. Utilizamos como método de seleção progressiva, automatizada, das variáveis finais a constituírem o modelo os algoritmos LR (*likelihood ratio*, que utiliza o valor de  $-2 \log \text{likelihood}$  como método de aferição da probabilidade estatística logarítmica de que o modelo obtido é significativamente diferente de um modelo de referência)<sup>52</sup> e estatística de Wald, ambos implementados pelo software SPSS 16.0. Além da seleção automatizada, adicionamos manualmente, uma a uma, as variáveis no modelo multivariado a fim de checar a confiabilidade da seleção automatizada, mas as variáveis finais estatisticamente significantes foram semelhantes nos diferentes métodos de seleção utilizados. Taxas de risco relativo ajustadas para as variáveis incluídas no modelo final e os respectivos intervalos de confiança a 95% foram, então, obtidos. O tempo de espera em lista até o óbito (ou até a descontinuação da contribuição do paciente à análise estatística) foi a variável temporal no modelo de Cox. Os pacientes foram descontinuados (“censurados”) quando da realização do transplante ou término da coleta de dados para o presente trabalho, em 8 de junho de 2008 (no caso dos pacientes que continuavam vivos em lista).

Apesar das taxas de risco relativo expressas a cada incremento de 1 unidade nas variáveis contínuas constituírem uma boa ferramenta para quantificação da importância dos fatores preditores sobre o risco de

morte, construímos também um outro modelo utilizando regressão multivariada de Cox, mas estabelecendo pontos de corte para os valores das variáveis contínuas identificadas como importantes fatores preditores de morte em lista. O modelo matemático que leva em conta esses pontos de corte fornece taxas de risco relativo referentes a dois estados possíveis para cada variável, acima ou abaixo do nível de corte, o que facilita a compreensão da importância relativa dos fatores de risco sobre o risco de óbito em lista.

Para estabelecer os pontos de corte das variáveis contínuas, foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e realizados testes *c* (área sob a curva) a fim de se determinar o valor para o qual a sensibilidade e a especificidade na predição de morte em lista estivessem maximizadas.<sup>37</sup> Nos resultados são expressas a sensibilidade e a especificidade na predição de morte em lista para a situação em que a variável assume exatamente o valor do ponto de corte estabelecido. Também são mostrados os valores de *p* resultantes dos testes *c* realizados.

Curvas de sobrevida obtidas pelo método de Kaplan-Meier foram obtidas para cada variável identificada como fator de risco independente na análise multivariada, e testes log-rank e de Breslow foram executados a fim de se determinar possíveis diferenças estatisticamente significantes entre as curvas.

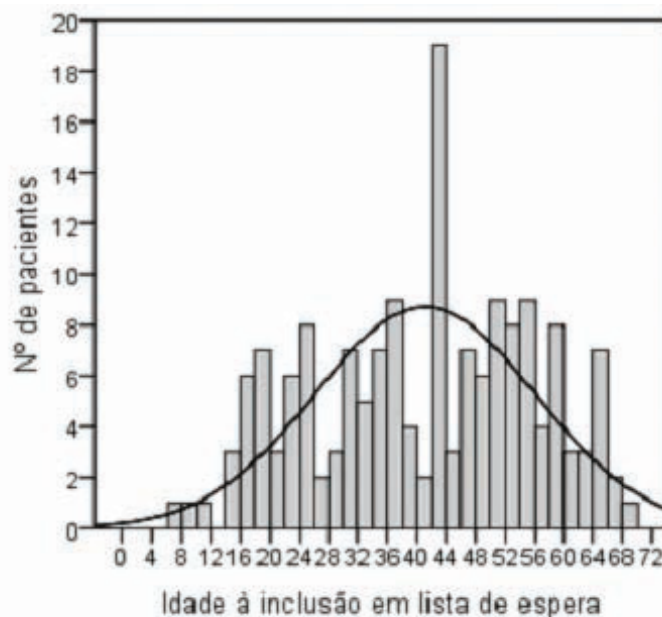
Os dados foram tabulados usando o software Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp., Redmont, WA, EUA, 2002) e a análise estatística foi realizada com o auxílio dos softwares NCSS 2000 (NCSS Systems, Kaysville, UT, EUA, 2000) e SPSS 16.0 (SPSS Inc.,

Chicago, IL, EUA, 2007).

### 3. RESULTADOS

#### Características dos pacientes inscritos na lista para transplante pulmonar

As características clínicas e demográficas dos pacientes que adentraram a lista de espera para transplante pulmonar no Estado de São Paulo, inscritos por nosso serviço entre 2001 e 8 de junho de 2008, estão sumarizadas na Tabela 1. A Figura 1 mostra um histograma de frequências de idade à inscrição em lista dos pacientes de nosso serviço (média de  $40,9 \pm 15,7$  anos). Dentre os pacientes do grupo “não óbitos em lista”, incluem-se os que ainda aguardam em lista e os que já foram transplantados. Setenta e um pacientes foram transplantados no período considerado, o que corresponde a 53,4% dos 133 pacientes do grupo “não óbitos em lista”. Sessenta e dois pacientes estavam aguardando o transplante na lista de espera (46,6% do grupo “não óbitos em lista”). Em nossa instituição, somente são realizados transplantes pulmonares isolados, uni ou bilaterais. Não realizamos transplante duplo coração-pulmão. Em nossa casuística, 64% dos transplantes pulmonares realizados foram bilaterais. Dos 71 pacientes que foram transplantados, 26 já haviam falecido até a coleta dos dados para o trabalho. O tempo decorrido entre o transplante e o óbito foi de  $60 \pm 117$  dias (100% dos dados disponíveis), e o tempo entre a inclusão na lista de espera e o transplante foi de  $364 \pm 275$  dias (71,8% dos dados disponíveis).



**Figura 1.** Distribuição das idades à inclusão em lista dos pacientes inscritos por nosso serviço, a intervalos de 2 anos por barra. A curva normal, em preto, foi colocada como referencial

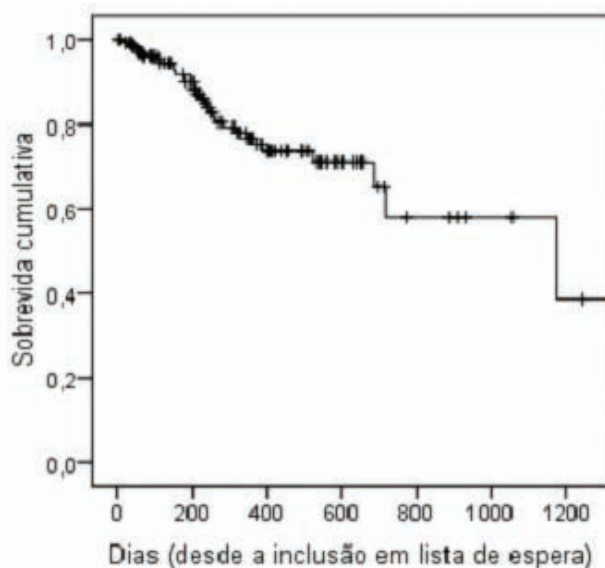
**Tabela 1.** Principais características dos pacientes inscritos na lista de espera para transplante pulmonar, à época da inscrição

| Característica                                       | Total (n=164)      |                  | Óbitos em lista (n=31) |                  | Não óbitos em lista* (n=133) |                  | Valor de p <sup>‡</sup> |
|--|--------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------------|------------------|-------------------------|
|  | Valor <sup>†</sup> | n (% analisados) | Valor <sup>†</sup>     | n (% analisados) | Valor <sup>†</sup>           | n (% analisados) |                         |
| <b>Dados gerais</b>                                  |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| Idade à inclusão na lista, anos                      | 40,9 ± 15,7        | 146 (89,0%)      | 36,1 ± 15,0            | 31 (100%)        | 42,2 ± 15,7                  | 115 (86,5%)      | 0,054                   |
| Sexo feminino, n                                     | 71 (43,3%)         | 164 (100%)       | 15 (48,4%)             | 31 (100%)        | 56 (42,1%)                   | 133 (100%)       | 0,525                   |
| Branços, n   | 108 (83,1%)        | 130 (79,3%)      | 25 (86,2%)             | 29 (93,5%)       | 83 (82,2%)                   | 101 (75,9%)      | 0,532                   |
| Peso, kg   | 58,2 ± 14,4        | 139 (84,8%)      | 54,9 ± 13,8            | 30 (96,8%)       | 59,1 ± 14,4                  | 109 (82,0%)      | 0,077                   |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                               | 21,8 ± 4,4         | 134 (81,7%)      | 20,4 ± 4,3             | 30 (96,8%)       | 22,2 ± 4,4                   | 104 (78,2%)      | 0,027                   |
| Diagnóstico, n                                       | –                  | 163 (99,4%)      | –                      | 31 (100%)        | –                            | 132 (99,2%)      | 0,045                   |
| Enfisema/deficiência de α <sub>1</sub> -antitripsina | 40 (24,5%)         | –                | 2 (6,5%)               | –                | 38 (28,8%)                   | –                | 0,009                   |
| Fibrose cística                                      | 33 (20,2%)         | –                | 10 (32,3%)             | –                | 23 (17,4%)                   | –                | 0,064                   |
| Bronquiectasias                                      | 31 (19,0%)         | –                | 3 (9,7%)               | –                | 28 (21,2%)                   | –                | 0,141                   |
| Fibrose pulmonar idiopática                          | 33 (20,2%)         | –                | 8 (25,8%)              | –                | 25 (18,9%)                   | –                | 0,392                   |
| Hipertensão pulmonar                                 | 9 (5,5%)           | –                | 2 (6,5%)               | –                | 7 (5,3%)                     | –                | 0,801                   |
| Sarcoidose   | 2 (1,2%)           | –                | 1 (3,2%)               | –                | 1 (0,8%)                     | –                | 0,231                   |
| Silicose   | 5 (3,1%)           | –                | 3 (9,7%)               | –                | 2 (1,5%)                     | –                | 0,018                   |
| Linfangioleiomiomatose                               | 6 (3,7%)           | –                | 2 (6,5%)               | –                | 4 (3,0%)                     | –                | 0,363                   |
| Outros   | 4 (2,5%)           | –                | 0 (0,0%)               | –                | 4 (3,0%)                     | –                | 0,326                   |
| <b>Função pulmonar</b>                               |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| CVF, % previsto                                      | 44,2 ± 16,4        | 124 (75,6%)      | 40,8 ± 19,3            | 18 (58,1%)       | 44,8 ± 15,9                  | 106 (79,7%)      | 0,160                   |
| VEF <sub>1</sub> , % previsto                        | 32,7 ± 19,3        | 125 (76,2%)      | 34,6 ± 21,2            | 18 (58,1%)       | 32,3 ± 19,1                  | 107 (80,5%)      | 0,770                   |
| CPT, % previsto                                      | 92,3 ± 40,5        | 81 (49,4%)       | 79,2 ± 43,2            | 11 (35,5%)       | 94,4 ± 40,0                  | 70 (52,6%)       | 0,172                   |
| VR, % previsto                                       | 186,8 ± 117,5      | 81 (49,4%)       | 164,8 ± 123,7          | 12 (38,7%)       | 190,1 ± 116,2                | 69 (51,9%)       | 0,492                   |
| DCO, % previsto                                      | 39,0 ± 21,3        | 71 (43,3%)       | 45,6 ± 26,5            | 9 (29,0%)        | 38,1 ± 20,6                  | 62 (46,6%)       | 0,327                   |
| <b>Dados clínicos</b>                                |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| Tabagista, n   | 47 (35,9%)         | 131 (79,9%)      | 8 (28,6%)              | 28 (90,3%)       | 39 (37,9%)                   | 103 (77,4%)      | 0,363                   |
| Anos-maço dentre os tabagistas                       | 37,7 ± 20,6        | 44 (93,6%)**     | 42,1 ± 21,0            | 7 (87,5%)††      | 36,8 ± 20,7                  | 37 (94,9%)††     | 0,538                   |
| Uso de corticosteroide oral, n                       | 73 (55,3%)         | 132 (80,5%)      | 18 (66,7%)             | 27 (87,1%)       | 55 (52,4%)                   | 105 (78,9%)      | 0,186                   |
| Hipertensão arterial sistêmica, n                    | 25 (24,5%)         | 102 (62,2%)      | 4 (21,1%)              | 19 (61,3%)       | 21 (25,3%)                   | 83 (62,4%)       | 0,698                   |
| Diabetes mellitus, n                                 | 23 (21,5%)         | 107 (65,2%)      | 7 (33,3%)              | 21 (67,7%)       | 16 (18,6%)                   | 86 (64,7%)       | 0,141                   |
| Classe funcional (NYHA), n                           | –                  | 124 (75,6%)      | –                      | 27 (87,1%)       | –                            | 97 (72,9%)       | 0,183                   |
| II   | 15 (12,1%)         | –                | 4 (14,8%)              | –                | 11 (11,3%)                   | –                | –                       |
| III  | 82 (66,1%)         | –                | 14 (51,9%)             | –                | 68 (70,1%)                   | –                | –                       |
| IV   | 27 (21,8%)         | –                | 9 (33,3%)              | –                | 18 (18,6%)                   | –                | –                       |
| Uso de O <sub>2</sub> domiciliar, n                  | 103 (62,8%)        | 164 (100%)       | 21 (67,7%)             | 31 (100%)        | 82 (61,7%)                   | 133 (100%)       | 0,528                   |
| <b>Ecocardiograma</b>                                |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| Fração de ejeção, %                                  | 68,2 ± 6,0         | 117 (71,3%)      | 68,4 ± 6,0             | 24 (77,4%)       | 68,1 ± 6,1                   | 93 (69,9%)       | 0,828                   |
| PSAP, mmHg   | 55,9 ± 22,4        | 63 (38,4%)       | 68,8 ± 29,5            | 13 (41,9%)       | 52,5 ± 19,2                  | 50 (37,6%)       | 0,018                   |
| Disfunção diastólica do VE, n                        | 24 (33,3%)         | 72 (43,9%)       | 3 (15,8%)              | 19 (61,3%)       | 21 (39,6%)                   | 53 (39,8%)       | 0,059                   |
| Disfunção do VD, n                                   | 47 (50,0%)         | 94 (57,3%)       | 12 (50,0%)             | 24 (77,4%)       | 35 (50,0%)                   | 70 (52,6%)       | 1,000                   |
| <b>Exames laboratoriais</b>                          |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| Creatinina plasmática, mg/dl                         | 0,8 ± 0,3          | 138 (84,1%)      | 0,7 ± 0,3              | 28 (90,3%)       | 0,8 ± 0,3                    | 110 (82,7%)      | 0,192                   |
| Clearance de creatinina, ml/min/1,73                 | 100,2 ± 25,1       | 57 (34,8%)       | 104,1 ± 22,8           | 12 (38,7%)       | 99,2 ± 25,9                  | 45 (33,8%)       | 0,487                   |
| TP, segundos   | 14,5 ± 2,4         | 66 (40,2%)       | 14,3 ± 1,8             | 17 (54,8%)       | 14,6 ± 2,6                   | 49 (36,8%)       | 0,600                   |
| AP, %  | 87,7 ± 23,6        | 90 (54,9%)       | 86,4 ± 20,2            | 14 (45,2%)       | 87,9 ± 24,2                  | 76 (57,1%)       | 0,925                   |
| TTPa, segundos                                       | 29,9 ± 5,1         | 120 (73,2%)      | 31,8 ± 7,0             | 22 (71,0%)       | 29,5 ± 4,5                   | 98 (73,7%)       | 0,099                   |
| Albumina plasmática, g/dl                            | 4,3 ± 3,2          | 114 (69,5%)      | 3,8 ± 0,5              | 21 (67,7%)       | 4,0 ± 0,5                    | 93 (69,9%)       | 0,086                   |
| <b>Teste da caminhada em 6 minutos</b>               |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| DP6M, metros   | 380 ± 144          | 112 (68,3%)      | 382 ± 126              | 24 (77,4%)       | 379 ± 149                    | 88 (66,2%)       | 0,934                   |
| SatO <sub>2</sub> inicial, %                         | 94,2 ± 3,3         | 105 (64,0%)      | 95,1 ± 2,7             | 24 (77,4%)       | 93,9 ± 3,4                   | 81 (60,9%)       | 0,116                   |
| SatO <sub>2</sub> final, %                           | 82,5 ± 6,9         | 108 (65,9%)      | 81,3 ± 5,6             | 24 (77,4%)       | 82,9 ± 7,3                   | 84 (63,2%)       | 0,320                   |
| Queda da SatO <sub>2</sub> , %                       | 11,7 ± 6,4         | 105 (64,0%)      | 13,8 ± 6,2             | 24 (77,4%)       | 11,1 ± 6,4                   | 81 (60,9%)       | 0,048                   |
| Tempo de recuperação, segundos                       | 219 ± 138          | 52 (31,7%)       | 237 ± 125              | 18 (58,1%)       | 209 ± 146                    | 34 (25,6%)       | 0,100                   |
| <b>Gasometria arterial</b>                           |                    |                  |                        |                  |                              |                  |                         |
| pH   | 7,41 ± 0,04        | 127 (77,4%)      | 7,42 ± 0,03            | 24 (77,4%)       | 7,41 ± 0,04                  | 103 (77,4%)      | 0,243                   |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg                              | 57,7 ± 16,9        | 126 (76,8%)      | 52,3 ± 14,1            | 24 (77,4%)       | 59,0 ± 17,3                  | 102 (76,7%)      | 0,033                   |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg                             | 42,9 ± 9,6         | 127 (77,4%)      | 41,4 ± 7,3             | 24 (77,4%)       | 43,3 ± 10,1                  | 103 (77,4%)      | 0,709                   |
| Bicarbonato, mEq/l                                   | 26,3 ± 4,5         | 125 (76,2%)      | 26,4 ± 4,7             | 24 (77,4%)       | 26,3 ± 4,5                   | 101 (75,9%)      | 0,581                   |
| SatO <sub>2</sub> , %                                | 87,3 ± 8,3         | 126 (76,8%)      | 84,1 ± 9,6             | 24 (77,4%)       | 88,0 ± 7,9                   | 102 (76,7%)      | 0,022                   |

Tx, transplante; IMC, índice de massa corpórea; CVF, capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no 1º segundo; CPT, capacidade pulmonar total; VR, volume residual; DCO, difusão de monóxido de carbono; NYHA, *New York Heart Association*; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito; TP, tempo de protrombina; AP, atividade de protrombina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; DP6M, distância percorrida em 6 minutos; PaO<sub>2</sub>, pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO<sub>2</sub>, pressão parcial arterial de dióxido de carbono; SatO<sub>2</sub>, saturação da hemoglobina por oxigênio; DP, desvio-padrão. \* Incluem-se vivos em lista de espera, vivos pós-Tx e falecidos pós-Tx. † Expresso como média ± DP ou número de pacientes (% em relação ao total de dados disponíveis). ‡ As comparações foram feitas entre os grupos "óbitos em lista" vs. "não óbitos em lista". \*\* Porcentagem calculada em relação ao total de tabagistas (n=47). †† Porcentagem calculada em relação ao total de tabagistas do grupo "óbitos em lista" (n=8). ††† Porcentagem calculada em relação ao total de tabagistas do grupo "não óbitos em lista" (n=39).

Considerando os pacientes do grupo “óbitos em lista”, o tempo médio entre a inclusão na lista e o óbito foi de  $309 \pm 316$  dias (100% dos dados disponíveis). A Figura 2 mostra a curva de sobrevida em lista para

o conjunto de pacientes. Após 30 dias, 6 meses, 1 ano, 1,5 ano e 2 anos da inclusão em lista, a taxa de mortalidade em lista, cumulativa, foi de 3%, 11%, 21%, 24% e 37%, respectivamente.



**Figura 2.** Curva de sobrevida em lista de espera para transplante pulmonar (pacientes inscritos por nosso serviço), obtida pelo método de Kaplan-Meier

Considerando os pacientes em uso de oxigênio domiciliar à época da inscrição na lista de espera, o tempo de uso total de oxigênio domiciliar foi de  $15,3 \pm 14,2$  vs.  $22,0 \pm 21,0$  meses ( $p=0,143$ ; 74,8% dos dados disponíveis), o tempo de uso diário foi de  $21,3 \pm 5,3$  vs.  $20,0 \pm 5,7$  horas ( $p=0,290$ ; 92,3% dos dados disponíveis) e o fluxo de oxigênio utilizado foi de  $2,6 \pm 1,1$  vs.  $2,4 \pm 1,0$  litros/minuto ( $p=0,412$ ; 93,2% dos dados disponíveis), nos grupos “óbitos em lista” e “não óbitos em lista”, respectivamente.

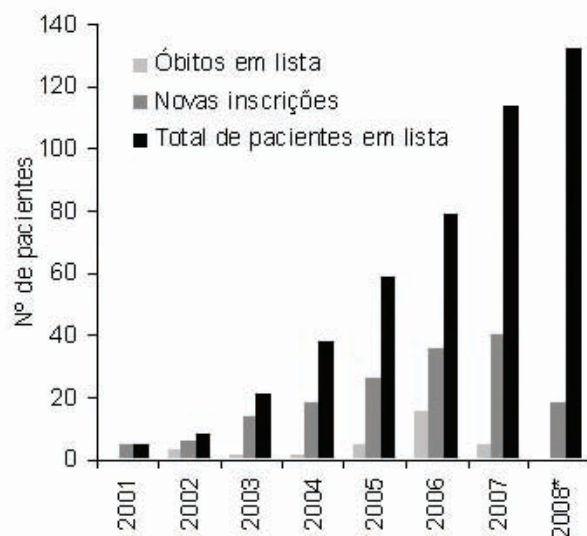
No protocolo de avaliação pré-inscrição em lista de nossa instituição, usualmente não realizamos cateterismo cardíaco em pacientes jovens, sem comorbidades cardiovasculares importantes ou cuja doença pulmonar não tenha significativa repercussão na função cardíaca. Por isso, apenas cerca de 1/3 dos pacientes puderam ter as variáveis relacionadas ao cateterismo cardíaco computadas. Quanto à morfologia coronariana, 8,3% vs. 28,6% dos pacientes apresentavam alguma alteração, usualmente irregularidades morfológicas com ou sem obstrução ( $p=0,144$ ; 37,2% dos dados disponíveis), nos grupos “óbitos em lista” e “não óbitos em lista”, respectivamente. Alterações à ventriculografia, geralmente hipocinesias ventriculares, foram observadas em 33,3% vs. 57,7% dos pacientes ( $p=0,208$ ; 21,3% dos dados disponíveis) nos grupos “óbitos em lista” e “não óbitos em lista”, respectivamente. Os valores da PAP foram  $41,9 \pm$

$25,8$  vs.  $32,9 \pm 13,8$  mmHg ( $p=0,354$ ; 33,5% dos dados disponíveis), da PCP foram  $12,2 \pm 7,3$  vs.  $14,2 \pm 8,9$  mmHg ( $p=0,494$ ; 21,3% dos dados disponíveis), da PAD foram  $7,6 \pm 4,0$  vs.  $7,4 \pm 3,6$  mmHg ( $p=0,913$ ; 21,3% dos dados disponíveis) e do DC foram  $3,5 \pm 0,8$  vs.  $4,6 \pm 1,0$  litros/minuto ( $p=0,100$ ; 11,0% dos dados disponíveis), nos grupos “óbitos em lista” e “não óbitos em lista”, respectivamente. Devido ao baixo percentual de dados disponíveis, essas variáveis não foram consideradas na procura por fatores preditores de morte em lista.

Ao longo dos anos, a lista de espera para transplante pulmonar no Estado de São Paulo tem apresentado um crescimento progressivo (Figura 3). O número de pacientes inscritos anualmente também tem sido crescente, o que contribui ainda mais para o aumento da taxa de progressão da lista de espera. Esse número é contrabalanceado pelos óbitos em lista, pelos transplantes realizados e pela retirada de pacientes da lista, mas o saldo de novos pacientes sempre tem sido positivo.

Não detectamos diferenças estatisticamente significantes nas curvas de sobrevida em lista estratificadas por ano de inscrição, de 2001 a 2008.

Em nossa casuística, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o perfil de doenças dos inscritos em lista vs. dos transplantados (Tabela 2).



\* Até 8 de junho de 2008.

**Figura 3.** Perfil temporal da lista de espera para transplante de pulmão no Estado de São Paulo, entre 2001 e 8 de junho de 2008. São mostrados apenas os pacientes inscritos por nossa instituição.

**Tabela 2.** Distribuição de diagnósticos de base nos pacientes inscritos na lista para transplante pulmonar e nos transplantados

| Diagnóstico                            | Inscrição em lista de espera | Tx esperados <sup>†</sup> | Tx realizados    | Relação esperados/realizados | Valor de p <sup>‡</sup> |
|--|------------------------------|---------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------|
| Enfisema/def. $\alpha_1$ -antitripsina | 40 (24,5%)                   | 17                        | 20 (28,2%)       | 0,9                          | 0,630                   |
| Fibrose cística                        | 33 (20,2%)                   | 14                        | 10 (14,1%)       | 1,4                          | 0,373                   |
| Bronquiectasias                        | 31 (19,0%)                   | 13                        | 15 (21,1%)       | 0,9                          | 0,807                   |
| Fibrose pulmonar idiopática            | 33 (20,2%)                   | 14                        | 18 (25,4%)       | 0,8                          | 0,452                   |
| Hipertensão pulmonar                   | 9 (5,5%)                     | 4                         | 2 (2,8%)         | 2,0                          | 0,588                   |
| Outros                                 | 16 (9,8%)                    | 7                         | 5 (7,0%)         | 1,4                          | 0,588                   |
| <b>TOTAL</b>                           | <b>163 (100%)</b>            | <b>—</b>                  | <b>71 (100%)</b> | <b>—</b>                     | <b>0,644</b>            |

Abreviatura: Tx, transplante.

\* 1 diagnóstico ignorado dentre os 164 pacientes que adentraram a lista. Valores expressos como número de pacientes (% em relação ao total analisado).

<sup>†</sup> Total de transplantes realizados  $\times$  porcentagem do diagnóstico na inscrição em lista de espera. Os números foram arredondados para o inteiro mais próximo, por isso a soma não dá 71.

<sup>‡</sup> Teste qui-quadrado.

### Fatores preditores de mortalidade em lista

A comparação das curvas de sobrevida em lista estratificadas por diagnóstico de base, através de testes log-rank e de Breslow, permitiu que identificássemos 2 grupos de doenças, conforme o maior ou menor risco de óbito em lista. Enfisema/def. AT e bronquiectasias têm sobrevida semelhantes (log-rank:  $p = 0,23$ ; Breslow:  $p = 0,23$ ) e, por isso, esses diagnósticos constituem um grupo com maior probabilidade de sobrevida em lista. Os demais

diagnósticos (FC, FPI, HP, outros) não apresentaram diferença de sobrevida entre si (log-rank e Breslow:  $p \geq 0,05$ ), tendo sido agrupados num conjunto de diagnósticos com menor probabilidade de sobrevida em lista. A Figura 5-A traz as curvas de sobrevida (método de Kaplan-Meier) para esses 2 grupos de doenças. Os testes log-rank e de Breslow utilizados na comparação das curvas de sobrevida desses dois grupos de doenças resultaram em  $p < 0,001$ . Essa divisão de diagnósticos foi usada na análise de regressão de Cox para a procura de fatores preditores de morte em lista de espera.

Dez variáveis foram identificadas na regressão univariada proporcional de Cox como correlacionadas à probabilidade de sobrevida em lista. Dessas, 5 variáveis efetivamente se destacaram como sendo preditoras independentes de mortalidade em lista, após a regressão multivariada proporcional de Cox. A Tabela 3 sumariza os resultados obtidos nas análises uni e multivariada para essas 10 variáveis, com os respectivos riscos relativos expressos em relação ao incremento dos valores das variáveis contínuas. Além do diagnóstico, o uso de corticosteroide oral e os valores da albumina plasmática, TTPa e SatO<sub>2</sub> foram identificados como variáveis estatisticamente

significantes neste modelo.

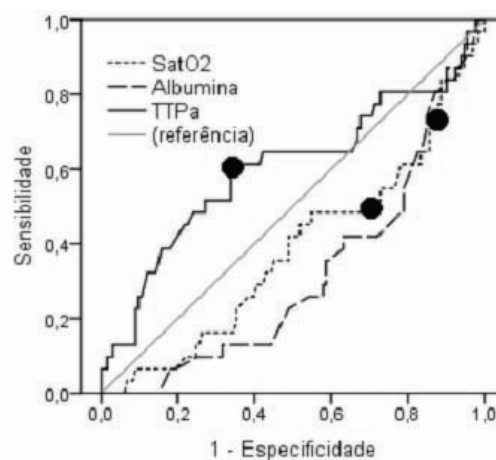
Após a obtenção de curvas ROC (Figura 4) e realização de testes c para as 3 variáveis numéricas contínuas identificadas como preditoras de morte, estabelecemos os seguintes valores de corte para essas variáveis: 30 segundos para o TTPa (61% de sensibilidade e 65% de especificidade; significância da área sob a curva: p=0,080), 3,5 g/dl para a albumina (77% de sensibilidade e 15% de especificidade; significância da área sob a curva: p=0,001) e 85% para a SatO<sub>2</sub> (55% de sensibilidade e 25% de especificidade; significância da área sob a curva: p=0,042).

**Tabela 3.** Risco relativo de morte em lista de espera para as variáveis identificadas como fatores de risco nas análises univariada e multivariada de Cox

| Variável                            | Análise Univariada |              |            | Análise Multivariada |             |            |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|------------|----------------------|-------------|------------|
|                                     | RR não ajustado    | IC95%        | Valor de p | RR ajustado          | IC95%       | Valor de p |
| Idade à inclusão em lista           | 0,98*              | (0,96-1,01)  | 0,140      | –                    | –           | NS         |
| IMC                                 | 0,90*              | (0,82-0,98)  | 0,018      | –                    | –           | NS         |
| Enfisema/def. AT ou bronquiectasias | 0,11               | (0,03-0,36)  | <0,001     | 0,13                 | (0,04-0,46) | 0,001      |
| Uso de corticosteroide oral         | 1,92               | (0,88-4,23)  | 0,101      | 2,55                 | (1,06-6,12) | 0,037      |
| Creatinina plasmática               | 2,05*              | (0,68-6,19)  | 0,200      | –                    | –           | NS         |
| TTPa                                | 1,10*              | (1,04-1,16)  | 0,001      | 1,10*                | (1,05-1,17) | <0,001     |
| Albumina plasmática                 | 0,68*              | (0,51-0,89)  | 0,006      | 0,46*                | (0,28-0,75) | 0,002      |
| Bilirrubina direta                  | 3,12*              | (0,80-12,15) | 0,101      | –                    | –           | NS         |
| EB                                  | 1,10*              | (0,97-1,25)  | 0,149      | –                    | –           | NS         |
| SatO <sub>2</sub>                   | 0,96*              | (0,93-1,00)  | 0,055      | 0,95*                | (0,91-0,99) | 0,023      |

Abreviaturas: IC95%, intervalo de confiança a 95%; RR, risco relativo (*hazard ratio*); IMC, índice de massa corpórea; def. AT, deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; EB, excesso de base; SatO<sub>2</sub>, saturação da hemoglobina por oxigênio; NS, não significativo.

\* Riscos relativos expressos como risco de morte em lista a cada aumento de 1 unidade na respectiva variável numérica contínua. Exemplos: um incremento de 1 segundo no TTPa confere um risco relativo de morte em lista de 1,10; um aumento de 1% na SatO<sub>2</sub> confere uma "proteção relativa" de (1/RR = 1/0,95 = 1,05) contra o risco de morte em lista.



Abreviaturas: TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; SatO<sub>2</sub>, saturação da hemoglobina por oxigênio.

**Figura 4.** Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para as variáveis TTPa, albumina plasmática e SatO<sub>2</sub> em relação ao óbito em lista de espera. Os pontos em destaque em cada curva indicam o valor de corte estabelecido para as variáveis.



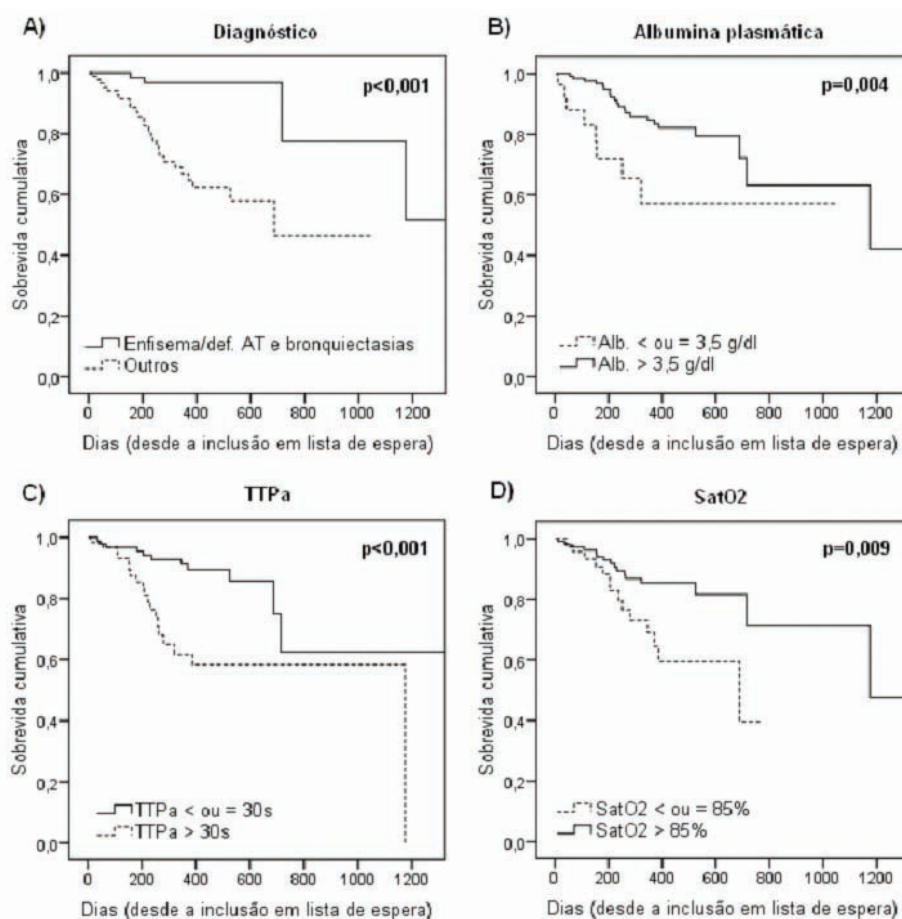
O novo modelo matemático obtido pela realização de uma nova regressão multivariada de Cox, considerando as variáveis contínuas como dicotomizadas nos valores de corte estabelecidos, leva em conta os riscos relativos descritos

na Tabela 4. Nesse novo modelo, o uso de corticosteroide oral não mais foi significativo. As curvas de sobrevida em lista para cada variável preditora de morte podem ser observadas na Figura 5.

**Tabela 4.** Risco relativo de morte em lista de espera obtido pela regressão multivariada de Cox, considerando variáveis dicotomizadas

| Variável                            | Análise Multivariada |             |            |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|------------|
|                                     | RR ajustado          | IC95%       | Valor de p |
| Enfisema/def. AT ou bronquiectasias | 0,15                 | (0,04-0,50) | 0,002      |
| TTPa > 30 segundos                  | 3,28                 | (1,53-7,04) | 0,002      |
| Albumina plasmática > 3,5 g/dl      | 0,41                 | (0,18-0,93) | 0,033      |
| SatO <sub>2</sub> > 85%             | 0,44                 | (0,21-0,93) | 0,031      |

Abreviaturas: IC95%, intervalo de confiança a 95%; RR, risco relativo (*hazard ratio*); def. AT, deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; SatO<sub>2</sub>, saturação da hemoglobina por oxigênio.



Abreviaturas: def. AT, deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina; Alb., albumina plasmática; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; SatO<sub>2</sub>, saturação da hemoglobina por oxigênio.

**Figura 5.** Curvas de sobrevida em lista de espera para transplante pulmonar de acordo com (A) diagnóstico, (B) albumina plasmática, (C) TTPa e (D) SatO<sub>2</sub>, obtidas pelo método de Kaplan-Meier. Os valores de p são resultado de testes log-rank comparando a semelhança entre as curvas.

## DISCUSSÃO

A possibilidade de realização de transplante pulmonar emergiu na década de 1980 como uma alternativa factível de tratamento para pacientes com certas pneumopatias avançadas. De fato, em grupos selecionados de pacientes, os benefícios do transplante de pulmão parecem justificar sua realização<sup>7,18,28,61</sup>, a despeito dos altos custos envolvidos<sup>2,21,46,62</sup>. No Brasil, o primeiro transplante de pulmão foi realizado em 1989, na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, e ainda hoje a maior casuística nacional é pertencente a ela. No Estado de São Paulo, nossa instituição responde pela quase totalidade dos transplantes de pulmão, com uma casuística de 71 transplantes realizados entre 2001 e 8 de junho de 2008. Nesse período, 164 pacientes foram incluídos em lista por nossa instituição (Tabela 1), tendo sido objeto de estudo do presente trabalho.

Apesar da elevada mortalidade em lista, em nosso estudo não identificamos variações nas curvas de sobrevida estratificadas por ano de inscrição. Isso sugere que a probabilidade de morte em lista não tenha sido alterada pelo efeito do acúmulo de experiência de nosso serviço no manejo clínico dos pacientes aguardando transplante. As taxas de mortalidade cumulativa em lista de espera após 1 e 2 anos em nossa casuística (21% e 37%, respectivamente) são bastante semelhantes às encontradas por Geertsma et al.<sup>18</sup> (22% e 42%, respectivamente), que analisaram a casuística holandesa de 157 paciente incluídos na lista entre 1990 e 1996.

Shitrit et al.<sup>49</sup> reportaram recentemente os dados clínico-laboratoriais dos 229 pacientes inscritos na lista de transplante pulmonar de Israel, entre 1997 e 2006. Apesar de algumas diferenças nas características gerais dos pacientes, como maior idade à inclusão em lista ( $50 \pm 13$  anos), maior IMC ( $25 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>) e maior proporção de pacientes com enfisema/def. AT inscritos (35%), o perfil geral dos pacientes é bastante semelhante ao dos nossos pacientes. De fato, nos diferentes estudos que procuraram determinar as características dos receptores de transplante pulmonar em diversos centros no mundo<sup>13,16,25,36,38,41,48,52</sup>, a distribuição de diagnósticos parece ser um dos itens com maiores diferenças. A prevalência de enfisema/def. AT, por exemplo, foi relatada como sendo de 60% na Noruega<sup>52</sup>, 40% na Holanda<sup>36</sup> e Canadá<sup>25</sup> e 25% na Espanha<sup>38</sup>.

Talvez mais importante do que os percentuais de cada doença nas diversas listas de espera para transplante pulmonar no mundo, seja a proporção entre o número de pacientes transplantados e o

número de pacientes inscritos na lista, de acordo com o diagnóstico de base<sup>44</sup>. Teoricamente a distribuição de doenças da lista deveria ser semelhante à distribuição de doenças dentre os transplantados. Ouwens et al.<sup>44</sup> analisaram a distribuição de diagnósticos em lista e após transplante pulmonar no programa holandês durante 10 anos e concluíram que certas doenças, como enfisema/def. AT, são mais prevalentes no grupo transplantado (50,0%) do que no grupo em lista (38,5%). Outras doenças, como HP primária, são mais prevalentes em lista (11,4%) do que dentre os transplantados (9,0%). Em nossa casuística, houve um excedente de 3,7% na prevalência de enfisema/def. AT entre os transplantes realizados em relação às inscrições em lista de espera, bem como um excedente de 2,7% na prevalência de HP entre os inscritos em lista em relação aos transplantados (Tabela 2). Outros diagnósticos também foram diferencialmente distribuídos entre a lista e os transplantados, embora a significância estatística dessas diferenças não tenha sido alcançada. Ouwens et al.<sup>44</sup> não calcularam os valores de p em seu trabalho.

Em nosso estudo, na comparação inicial entre os grupos "óbitos em lista" e "não óbitos em lista", 7 variáveis foram identificadas como diferencialmente expressas nos grupos (Tabela 1). Entretanto, no primeiro modelo multivariado, apenas o diagnóstico, o uso de corticosteroide oral, o TTPa, a albumina plasmática e a SatO<sub>2</sub> mostraram ser fatores de risco independentes para morte em lista de espera. Algumas observações metodológicas devem ser lembradas para a correta interpretação desses resultados. Nem todas as variáveis mostradas na Tabela 1 foram analisadas por meio da regressão de Cox, uma vez que as que tinham < 65% de dados completos em pelo menos um dos grupos não integraram o modelo de Cox. Além disso, o uso de corticosteroide oral e os valores de albumina plasmática e de TTPa não demonstraram nos testes estatísticos da Tabela 1 significância estatística a um nível de erro de até 5%. Apenas a SatO<sub>2</sub> e o diagnóstico de base demonstraram significância estatística simultaneamente em todas as análises realizadas. Isso não invalida os resultados da regressão de Cox, pois ela oferece uma abordagem mais especializada na análise de sobrevida, levando em conta inclusive o tempo de contribuição à análise estatística dos pacientes que não faleceram em lista. Além disso, as curvas de sobrevida obtidas pelo método de Kaplan-Meier e os testes log-rank e de Breslow utilizados para checar a semelhança entre as curvas evidenciaram que a sobrevida em lista é significativamente diferente quando os pacientes são estratificados segundo os preditores

de morte identificados na análise de Cox (Figura 5). Outra observação importante é quanto ao uso de corticosteroide oral como fator de risco para morte em lista, que mostrou-se significativo apenas na primeira análise multivariada realizada (que expressa os riscos relativos das variáveis contínuas de acordo com o incremento de 1 unidade no valor dessas variáveis). No segundo modelo multivariado (que dicotomiza as variáveis contínuas em pontos de corte, por facilidade de utilização prática), o uso de corticosteroide não alterou significativamente a relevância do modelo. De fato, o valor de *p* associado a essa variável no primeiro modelo multivariado foi o maior dentre as variáveis significativas ( $p=0,037$ ) (Tabela 3), o que explica sua exclusão do modelo final, quando proporcionalmente as demais variáveis adquiriram maior significância estatística e o uso de corticosteroide oral, com significância limítrofe, não contribuiu para o modelo. Deve-se ressaltar que, em todas as análises realizadas, o diagnóstico e o TTPa foram as variáveis mais fortemente associadas à probabilidade de sobrevida em lista de espera para transplante pulmonar, em nossa casuística.

D'Armini et al.<sup>12</sup>, num estudo que envolveu 278 pacientes na lista de espera para transplante de pulmão ou de coração-pulmão, identificaram que os portadores de HP primária, FPI ou FC tinham maior chance de óbito em lista do que os portadores de enfisema ou síndrome de Eisenmenger. A constatação de que, em geral, 2 grupos de diagnósticos podem ser distinguidos por suas diferentes probabilidade de óbito em lista tem sido frequente na literatura<sup>22,25,48</sup> e corroboram com os nossos achados. Enfisema/def. AT e bronquiectasias tipicamente cursam com baixa taxa de mortalidade em lista e pós-transplante.<sup>22, 25, 48</sup> A análise multivariada realizada em nosso estudo (Tabelas 3 e 4) mostra um risco relativo de morte em lista entre 0,13 e 0,15 para os portadores de enfisema/def. AT ou bronquiectasias, o que equivale a um aumento entre 6,7 e 7,7 na proteção contra morte em lista. De fato, em nossa casuística as curvas de sobrevida cumulativa em lista são bem diferentes segundo o grupo de diagnósticos (Figura 5-A).

Em nosso trabalho, depois do diagnóstico, o TTPa foi a variável mais importante como preditora de morte em lista, com um risco relativo de 1,10 para cada segundo a mais ou de 3,28 nos pacientes com TTPa superior a 30 segundos. O TTPa já foi correlacionado com a gravidade de pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>42</sup>, com a sobrevida em pacientes com glioblastoma<sup>9</sup>, com a sobrevida em pacientes vítimas de trauma<sup>34,43</sup> e mesmo com um prior prognóstico em pacientes com câncer de pulmão<sup>10</sup>, mas não como um fator preditor de morte em lista de transplante pulmonar - talvez pela falta de inclusão

do coagulograma no conjunto de variáveis coletadas para a maioria desses estudos. Tipicamente, o TTPa encontra-se elevado nos pacientes com deficiências de fatores de coagulação (congenitas ou adquiridas, como as causadas pela insuficiência hepática, coagulação intra-vascular disseminada [CIVD], doenças do tecido conjuntivo ou carência de vitamina K) ou inibidores dos fatores de coagulação das vias intrínseca ou final comum<sup>26</sup>. O uso de anticoagulantes orais ou heparinas geralmente causa grande aumento no TP e um aumento menor no TTPa<sup>26</sup>. Há que se considerar, também, os aumentos artefatuais do TTPa, como os que ocorrem quando há uma elevação do hematócrito e o anticoagulante do tubo de coleta proporcionalmente fica mais concentrado no plasma<sup>26</sup>. Embora a média de valores de TTPa entre os grupos "óbitos em lista" e "não óbitos em lista" não tenha sido estatisticamente significativa ( $p = 0,099$ ), existe uma tendência a que os pacientes que faleceram em lista tenham TTPa mais elevado, tanto assim que a análise de regressão de Cox identificou o TTPa como um importante fator correlacionado com mortalidade em lista ( $p$  entre  $< 0,001$  e  $0,002$ ). Possíveis explicações para esse achado passam pela possibilidade de que os pacientes mais graves tenham mais comorbidades que causariam distúrbios de coagulação, como uma maior carência nutricional e conseqüente carência de vitamina K; os pacientes que têm maior probabilidade de morrerem em lista podem fazer mais uso de drogas anticoagulantes (embora a ausência de diferença estatisticamente significativa no TP dos pacientes tenda a afastar essa hipótese); os pacientes com pneumopatias mais graves, que podem cursar com maior grau de hipoxemia e maior elevação compensatória do hematócrito (não avaliado em nosso estudo), podem ter seu TTPa artificialmente elevado pelos motivos aventados anteriormente. Mesmo que os pacientes tenham o mesmo IMC e a mesma concentração de albumina plasmática (sugerindo um estado nutricional semelhante), o resultado da análise multivariada mostra-nos que o TTPa é um fator de risco independente para morte em lista. Pode-se cogitar, por exemplo, que pacientes mais moribundos, com maior risco de fenômenos tromboembólicos (e maior consumo de fatores de coagulação, como ocorre na CIVD, gerando alargamento do TTPa), igualmente tenham mais chance de morte por causas diversas, como infecções, tromboembolismo pulmonar, insuficiência respiratória, dentre outras. A identificação do TTPa como variável preditora de morte constitui um estímulo à inclusão de dados de coagulograma nos próximos estudos nesta área.

Aurora et al.<sup>6</sup> identificaram que a concentração de albumina plasmática correlaciona-se com a

probabilidade de morte em lista de espera em crianças com FC ( $p = 0,02$ ), embora Vizza et al.<sup>66</sup> não tenham identificado essa variável como significativamente associada à mortalidade em lista dentre os portadores de FC ( $p=0,156$ ). Shitrit et al.<sup>49</sup> identificaram que os níveis de albumina plasmática são mais baixos dentre os pacientes que morrem em lista ( $p = 0,008$ ). O trabalho de Vizza et al.<sup>66</sup>, entretanto, não realizou uma análise multivariada de Cox, de modo que a albumina só foi correlacionada à mortalidade em lista a partir de uma regressão univariada de Cox. Já o estudo de Shitrit et al.<sup>49</sup> encontrou níveis de significância estatística para a albumina apenas na comparação das médias entre os grupos “óbitos em lista” e “vivos em lista”, através de teste t-Student, não tendo sido encontrada uma correlação significativa entre a concentração de albumina plasmática e a probabilidade de óbito em lista através das análises de Cox. Apenas o trabalho de Aurora et al.<sup>6</sup> e o nosso identificaram significância estatística entre a probabilidade de óbito em lista e os níveis de albumina plasmática. Apesar da plausibilidade biológica entre uma maior chance de morrer em lista de espera e uma baixa concentração de albumina plasmática, mais estudos são necessários para a determinação da real contribuição da albumina sobre a urgência médica dos pacientes aguardando em lista.

Quanto à  $\text{SatO}_2$  em repouso, apenas o trabalho de Shitrit et al.<sup>49</sup> identificou esta variável como independentemente correlacionada à sobrevida em lista, através da análise de regressão de Cox. Aliás, nesse estudo a  $\text{SatO}_2$  foi a única variável a se destacar no modelo de Cox. Os autores não explicam, entretanto, se o risco relativo a que chegaram (0,886) foi obtido a partir de uma análise uni ou multivariada, assim como faltam uma série de outras informações metodológicas cruciais para a confiabilidade de seus resultados, como o percentual de dados analisados e o nível de significância associado à  $\text{SatO}_2$ , por exemplo. Em princípio, os resultados de Shitrit et al.<sup>49</sup> parecem corroborar com os nossos resultados, uma vez que nosso trabalho também identificou a  $\text{SatO}_2$  em repouso como um preditor independente de morte em lista, com um risco relativo de 0,44 para valores de  $\text{SatO}_2 > 85\%$  ( $p=0,031$ ) (Tabela 4). Assim, um paciente com uma  $\text{SatO}_2$  inferior a 85% teria um risco relativo de morte em lista de  $1/0,44 = 2,27$ , o que representa um acréscimo de 127% no risco basal de morte.

Quanto ao uso de corticosteroide como preditor de morte em lista, Vizza et al.<sup>66</sup>, assim como o presente estudo, identificaram que ele é um preditor independente de morte em lista através da análise univariada de Cox ( $\text{RR}=1,68$ ,  $p=0,005$  vs.  $\text{RR}=1,92$ ,  $p=0,101$  nos trabalhos de Vizza et al.<sup>66</sup> e no nosso,

respectivamente). Na análise multivariada, entretanto, apenas em nosso trabalho o identificamos como uma variável independente de morte ( $\text{RR}=2,55$ ,  $p=0,037$ , na análise multivariada de Cox levando em conta as variáveis numéricas com seus valores contínuos, Tabela 3). O trabalho de Vizza et al.<sup>66</sup>, porém, analisou apenas os pacientes com FC. No estudo de Shitrit et al.<sup>49</sup>, os pacientes que faleceram em lista usavam doses mais elevadas de corticosteroide ( $14 \pm 15$  vs.  $9 \pm 13$  mg/dia, nos grupos “óbitos em lista” e “vivos em lista”, respectivamente;  $p = 0,02$ ). Este trabalho não descreve a quantidade de pacientes que usavam corticosteroide em cada grupo, nem o tipo de análise de Cox (uni ou multivariada) que foi realizada subsequentemente (a dose de corticosteroide oral não foi significativa nesta análise de Cox, todavia).

A urgência médica dos pacientes, expressa como risco de morte em lista, e o benefício que possa advir com o transplante, expresso em termos de ganho de sobrevida, são as 2 vertentes do cálculo do LAS, que desde maio de 2005 é utilizado nos EUA como meio de priorização de pacientes na lista de espera para transplante pulmonar<sup>60</sup>. Com exceção da variável “necessidade de ventilação assistida”, todas as demais utilizadas no cálculo do LAS foram analisadas em nosso trabalho (Tabela 1), embora nem todas tenham integrado o modelo de Cox. Em nossa casuística, entretanto, apenas o diagnóstico emergiu como variável significativa comum entre o LAS e nosso modelo de risco. Variáveis obtidas por meio de coagulograma, como o TTPa, não integram o modelo do LAS, assim como a albumina plasmática e a  $\text{SatO}_2$ . Isso não significa, entretanto, que não possam ser importantes preditoras de morte em lista. Na verdade, muitos dos fatores preditores de mortalidade identificados em outros trabalhos<sup>3, 25, 31,48,52</sup> também não participam do LAS. Todos os estudos, assim como o nosso, necessitam de validação interna e externa para que possa haver certeza de sua aplicabilidade clínica. Alguns autores apontam a urgente necessidade de validação prospectiva do LAS<sup>15</sup>, que entrou em vigor antes mesmo que pudesse ser testado quanto à sua eficiência e justiça na alocação de pulmões. Outros enfatizam que alguns preditores de morte em lista ou pós-transplante não contemplados no LAS possam ser importantes clinicamente<sup>8,48</sup>.

No ano anterior ao da implantação do LAS nos EUA, o tempo de espera em lista até a obtenção do transplante era de  $681 \pm 528$  dias<sup>27</sup>. Em 1 ano de funcionamento do novo critério de priorização de receptores, o tempo de espera caiu para  $446 \pm 517$  dias ( $p<0,001$ )<sup>27</sup>. Em nossa casuística, esse tempo foi de  $364 \pm 275$  dias, menor, portanto, do que nos EUA, mesmo após a adoção do LAS. O tamanho do

programa de transplante pulmonar norte-americano, bastante superior ao nosso, pode justificar essa diferença, com uma lista de espera bem maior e, conseqüentemente, maior tempo de espera em lista.

Nosso estudo possui algumas limitações inerentes à metodologia e à extensibilidade de seus resultados. O tamanho da amostra de pacientes, por exemplo, é relativamente pequeno quando comparado ao grandes países transplantadores ou mesmo em relação ao centro pioneiro no transplante de pulmão no Brasil. Apenas em 2006, 2173 transplantes pulmonares foram realizados no mundo, excluindo os transplantes duplos coração-pulmão<sup>58</sup>, número bem acima dos 71 transplantados em nossa instituição ou dos 164 pacientes já inscritos na lista de espera por nosso serviço, em quase 7 anos. Somente nos EUA, no final de 2005 a lista de espera para transplante pulmonar somava 3170 pacientes<sup>20</sup>.

Além do pequeno n, nosso estudo é unicêntrico, o que pode gerar um viés de seleção dos pacientes que contribuíram para o estudo. As características clínico-demográficas dos nossos pacientes podem não ser as mesmas encontradas em outros locais do Brasil ou mesmo em outros países.

Muitas variáveis tiveram uma baixa taxa de dados efetivamente analisados (Tabela 1), o que ocorreu por 2 motivos: nem todos os pacientes são submetidos ao mesmo conjunto de exames pré-inscrição em lista (jovens com FC, por exemplo, geralmente não têm indicação de realização de cateterismo cardíaco); além disso, alguns exames, apesar de terem sido feitos, não tiveram seus resultados devidamente documentados nos registros médicos com que lidamos. Para reduzir vieses oriundos desse fato, restringimos a participação na análise de regressão de Cox às variáveis que tinham pelo menos 65% dos dados completos. Essa estratégia, aliás, também favorece a utilização no modelo apenas das variáveis que sejam aplicáveis à maioria dos pacientes, o que é especialmente útil quando o interesse é construir um modelo matemático que seja aplicável a todos que adentram a lista de espera. Além da seleção de variáveis, utilizamos algoritmos bem documentados<sup>17</sup> visando imputar dados no lugar das informações faltantes nas variáveis selecionadas. O método MLE, que utilizamos, é considerado superior à imputação através de regressão múltipla, embora tenda a superestimar eventuais diferenças que existam entre os grupos sob análise<sup>17</sup>. Especificamente em relação às variáveis que se sobressaíram em nossa análise multivariada, foi possível recuperar 99,4% dos diagnósticos, 80,5% dos dados sobre o uso de corticosteroide oral, 76,8% dos valores de SatO<sub>2</sub>, 73,2% dos valores de TTPa e

69,5% dos valores de albumina plasmática. Não há dúvidas de que as informações sobre os diagnósticos sejam sólidas o bastante para nossa análise, mas há que se considerar a possibilidade de que a magnitude da contribuição das demais variáveis sobre o modelo a que chegamos possa estar distorcida, para mais ou para menos. Além disso, as variáveis que não concorreram à participação no modelo multivariado, assim como outras que nós não tenhamos analisado, podem ser fatores de risco independentes para mortalidade em lista, mascarando a real contribuição das variáveis participantes do modelo.

A análise de risco proporcional de Cox<sup>11</sup>, utilizada em nosso estudo, embora seja um método semi-paramétrico amplamente utilizado na análise da sobrevida em lista ou pós-transplante<sup>3,29,49,52,56</sup>, assume algumas condições para ser válido, notadamente a proporcionalidade das taxas de risco (o que equivale a dizer que, ao longo do tempo, a contribuição de cada variável sobre o risco de morte em lista deve ser constante, seja no início, meio ou final do período em que o paciente fizer parte da lista). Isso pode não ser necessariamente verdade em nosso modelo, embora a violação dessa premissa seja muito mais provável de ocorrer nas análises que envolvam a sobrevida pós-transplante, nas quais, devido à morbidade peri-operatória, usualmente as taxas de mortalidade são elevadas no pós-operatório imediato, declinando progressivamente até valores relativamente estáveis ao longo do tempo. Thabut et al.<sup>57</sup> utilizaram como alternativa à análise de risco proporcional de Cox uma abordagem metodológica baseada em simulações computadorizadas, teoricamente eliminando as premissas do modelo de Cox, embora tal abordagem tenha sido favorecida pelo grande número de pacientes (8182) envolvidos.

Nosso estudo enfocou os pacientes efetivamente inscritos na lista de espera para transplante pulmonar. Não analisamos os pacientes que foram referidos para o transplante pulmonar mas que não cumpriam os critérios de inclusão em lista, como foi analisado em vários trabalhos<sup>14,19,33,35,63</sup>. Além disso, nosso estudo não contempla parâmetros que podem ser importantes como preditores de mortalidade em lista, como exames tomográficos, variações nos parâmetros de provas de função pulmonar seriadas, taxa de perda ponderal, número de internações hospitalares por exacerbações infecciosas, presença de refluxo gastroesofágico<sup>30</sup>, dentre outros. Entretanto, cabe ponderar a dificuldade operacional de se lidar com parâmetros multidisciplinares ou pouco comuns<sup>14,51,55</sup> a serem utilizados em modelos preditores de mortalidade, o que torna a utilidade desses modelos questionável.

Uma análise plena da condição dos pacientes em lista não se limita à coleta de dados clínicos,

demográficos ou laboratoriais dos pacientes em lista. Vários autores analisaram a qualidade de vida dos receptores de transplante pulmonar<sup>1,4,39,64</sup> e aspectos psicológicos dos receptores<sup>23,64</sup> e de seus familiares<sup>54</sup>. É preciso compreender, pois, que múltiplos fatores corroboram para o desfecho dos pacientes aguardando transplante. Nosso trabalho agrega informações a esse intrincado campo de pesquisas, e deve ser analisado como uma ferramenta que pode ser útil para o aprimoramento do programa de transplante pulmonar no Estado de São Paulo ou em outros locais.

Em conclusão, nosso estudo identificou algumas variáveis preditoras de morte em lista de espera para

transplante pulmonar, notadamente o diagnóstico de base (pacientes portadores de enfisema/def. AT ou bronquiectasias têm menos chance de óbito do que os demais), altos valores de TTPa, baixas concentrações de albumina plasmática, baixa SatO<sub>2</sub> de repouso e uso de corticosteroide oral. Mais estudos avaliando a sobrevida e a qualidade de vida pós-transplante, para subgrupos de pacientes, são necessários para uma determinação mais precisa dos pacientes que deveriam ser priorizados na lista de espera. Um estudo multicêntrico nacional poderia ser conduzido para esse fim, servindo também para a validação dos fatores preditores de mortalidade em lista que identificamos no presente trabalho.

Silva Junior FC da S, Afonso Junior JE, Pego-Fernandes PM, Jatene FB. Lung transplantation waiting list in State of São Paulo: patients' characteristics and predictors of death. Rev Med (São Paulo). 2009 jan.-mar.;88(1):20-35.

**ABSTRACT:** *Introduction:* Nowadays, lung allocation in Brazil is based mainly on waiting time while on list (Li) for lung transplantation (LTx). *Objectives:* (1) To determine the profile of the patients on Li; (2) To identify predictors of death on list (PDLi). *Casistic and methods:* We analysed medical records of 164 patients inscribed on Li by our service, from 2001 to 2008. The PDLi were obtained through Cox proportional hazards analyses. *Results:* Patients were included onto Li with mean age of 40,9 ± 15,7 years, mainly due to emphysema (24,5%). Diagnosis of emphysema or bronchiectasis (relative risk [RR]=0,15; p=0,002), activated partial thromboplastin time > 30 seconds (RR=3,28; p=0,002), plasma albumin (RR=0,44; p=0,033) and hemoglobin saturation > 85% (RR=0,44; p=0,031) were identified as PDLi. *Conclusions:* (1) Some variables can predict probability of death on Li; (2) To know LTx recipients' characteristics is essential for future actions driven at improving LTx allocation criteria.

**KEY WORDS:** Lung transplantation/statistics & numerical data. Waiting lists. Survival analysis. Lung diseases/mortality. Academic medical centers/statistics & numerical data.

## REFERÊNCIAS

1. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001;56:218-22.
2. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. An economic evaluation of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:411-8.
3. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*. 2001;120:873-80.
4. Archonti C, D'Amelio R, Klein T, Schafers HJ, Sybrecht GW, Wilkens H. Physical quality of life and social support in patients on the waiting list and after a lung transplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2004;54:17-22.
5. ASTP/ATS/ERS/ISHLT. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. Joint statement of the American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:335-9.
6. Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet*. 1999;354:1591-3.
7. Beilby S, Moss-Morris R, Painter L. Quality of life before and after heart, lung and liver transplantation. *N Z Med J*. 2003;116:U381.
8. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:659-66.
9. Brockmann MA, Giese A, Mueller K, Kaba FJ, Lohr F, Weiss C, et al. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2007;9:335-42.
10. Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, Zuliani C. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur J Cancer*. 1997;33:50-5.
11. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. Londres:

- Chapman & Hall; 1984.
12. D'Armini AM, Callegari G, Vitulo P, Klersy C, Rinaldi M, Pederzoli C, et al. Risk factors for early death in patients awaiting heart-lung or lung transplantation: experience at a single European center. *Transplantation*. 1998;66:123-7.
  13. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:518-24.
  14. Doershuk CF, Stern RC. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis: overemphasis on FEV1 may adversely affect overall survival. *Chest*. 1999;115:782-7.
  15. Egan T, Kotloff R. Pro/con debate: lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest*. 2005;128:407-15.
  16. Fracchia C, Callegari G, Volpato G, Martinelli L, Rinaldi M, Rampulla C, et al. Lung transplantation: the experience of the Thoracic Organ Transplantation Centre of Pavia. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52:126-9.
  17. Garson GD. Data imputation for missing values [cited 2008 June 8]. Available from: <<http://www2.chass.ncsu.edu/garson/pa765/missing.htm>>. Acesso em: 08 jun. 2008.
  18. Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der Bij W. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:511-6.
  19. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir J*. 2003;22:845-52.
  20. Health Resources and Services Administration HSB, Division of Transplantation. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: *Transplant Data 1996-2005*;2006:1-3.
  21. Helen-Maria V, Jean-Paul C, John RP, Pasquale F, Charles P. A cost-effectiveness and cost-utility study of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1275-83.
  22. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*. 1998;351:24-7.
  23. Huttner H, Kruger S, Kirsch H, Bargon J, Otterbach I, Wagner TO. Anxiety: an aspect of the interaction of doctor and patients on the waiting-list and after lung-transplantation. *Pneumologie*. 2001;55:481-4.
  24. Junqueira J, Waisberg D, Noleto G, Samano M, Pêgo-Fernandes P, Jatene F. Perfil do doador de pulmão disponibilizado no Estado de São Paulo, Brasil em 2006. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):497-505.
  25. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:313-9.
  26. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clinic Proc*. 2007;82:864-73.
  27. Kozower BD, Meyers BF, Smith MA, De Oliveira NC, Cassivi SD, Guthrie TJ, et al. The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:166-71.
  28. Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, Welte T, Simon A, Haverich A, et al. Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2262-8.
  29. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk-distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:659-44.
  30. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:438-46.
  31. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2143-52.
  32. Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:459-63.
  33. Mackay LS, Anderson RL, Parry G, Lordan J, Corris PA, Fisher AJ. Pulmonary fibrosis: rate of disease progression as a trigger for referral for lung transplantation. *Thorax*. 2007;62:1069-73.
  34. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003;55:39-44.
  35. Mal H, Sleiman C, Roue C, Levy A, Brugiere O, Fournier M, et al. Selection criteria of candidates for lung transplantation. *Rev Mal Respir*. 1997;14:423-9.
  36. Mannes GP, de Boer WJ, van der Bij W, Grevink RG, Koeter GH. Three hundred patients referred for lung transplantation. Experiences of the Dutch Lung Transplantation Program. Groningen Lung Transplantation Group. *Chest*. 1996;109:408-13.
  37. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:103-8.
  38. Morell F, Roman A, Bravo C, Nicolau F, Marti S. The results of the evaluation of 208 patients referred in the first 4 years to a lung transplantation program. The Lung Transplantation Group of Hospital Vall d'Hebron. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:280-4.
  39. Napolitano MA, Babyak MA, Palmer S, Tapson V, Davis RD, Blumenthal JA. Effects of a telephone-based psychosocial intervention for patients awaiting lung transplantation. *Chest*. 2002;122:1176-84.
  40. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest*. 2005;127:1006-16.
  41. Navas B, Santos F, Vaquero JM, Fernandez MC, Redel J, Lama R. Evaluation of patients referred for lung

- transplantation: fourteen years experience. *Transplant Proc.* 2006;38:2519-21.
42. Nilson G, Astermark J, Lethagen S, Vernersson E, Berntorp E. Protein C levels can be forecasted by global haemostatic tests in critically ill patients and predict long-term survival. *Thromb Res.* 2005;116:15-24.
  43. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, O'Gorman TW, Hoots K, Wagner K, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery.* 1989;24:825-32.
  44. Ouwens J, Groen H, TenVergert E, Koëter G, de Boer W, van der Bij W. Simulated waiting list prioritization for equitable allocation of donor lungs. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:797-803.
  45. Pierson RN, Milstone AP, Loyd JE, Lewis BH, Pinson CW, Ely EW. Lung allocation in the Unites States, 1995-1997: an analysis of equity and utility. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:846-51.
  46. Ramsey SD, Patrick DL, Albert RK, Larson EB, Wood DE, Raghu G. The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest.* 1995;108:1594-601.
  47. Ramsey SD, Patrick DL, Lewis S, Albert RK, Raghu G. Improvement in quality of life after lung transplantation: a preliminary study. The University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:870-7.
  48. Selimovic N, Andersson B, Bergh CH, Martensson G, Nilsson F, Bech-Hanssen O, et al. Pulmonary hemodynamics as predictors of mortality in patients awaiting lung transplantation. *Transpl Int.* 2008;21:314-9.
  49. Shitrit D, Gershman Y, Peled N, Medalion B, Saute M, Amital A, et al. Risk factors for death while awaiting lung transplantation in Israeli patients: 1997-2006. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(2):444-8.
  50. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Sistema Estadual de Transplantes - Relatórios sobre a lista de receptores de transplante pulmonar. [citado em 08 jun. 2008]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br>.
  51. Stanchina ML, Tantisira KG, Aquino SL, Wain JC, Ginns LC. Association of lung perfusion disparity and mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:217-25.
  52. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:75-84.
  53. Strange C, Stoller JK, Sandhaus RA, Dickson R, Turino G. Results of a survey of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiration.* 2006;73:185-90.
  54. Stubblefield C, Murray RL. Waiting for lung transplantation: family experiences of relocation. *Pediatr Nurs.* 2002;28:501-4.
  55. Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LC. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1629-33.
  56. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiére O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:469-75.
  57. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1156-63.
  58. The International Society for Heart & Lung Transplantation. Heart/Lung Transplant Registries [cited 2008 June]. Available from: <http://www.ishlt.org>.
  59. Travaline JM, Cordova FC, Furukawa S, Criner GJ. Discrepancy between severity of lung impairment and seniority on the lung transplantation list. *Transplant Proc.* 2004;36:3156-60.
  60. UNOS - United Network for Organ Sharing. Information for transplant professionals about the Lung Allocation Score System. 2006:1-8.
  61. Vasiliadis H, Collet J, Poirier C. Health-related quality of life determinants in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:226-33.
  62. Vasiliadis HM, Collet JP, Penrod JR, Ferraro P, Poirier C. A cost-effectiveness and cost-utility study of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1275-83.
  63. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Quattrucci S, Vizza D, Ciccone AM, et al. Timing and priorities for cystic fibrosis patients candidates to lung transplantation. *Eur J Pediatr Surg.* 1998;8:274-7.
  64. Vermeulen KM, Bosma OH, Bij W, Koeter GH, TenVergert EM. Stress, psychological distress, and coping in patients on the waiting list for lung transplantation: an exploratory study. *Transpl Int.* 2005;18:954-9.
  65. Vermeulen KM, van der Bij W, Erasmus ME, Duiverman EJ, Koeter GH, TenVergert EM. Improved quality of life after lung transplantation in individuals with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:419-26.
  66. Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Alexander Patterson G, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:819-25.

Recebido em: 04/06/2008  
 Aceito em: 14/10/2008