

Fragilidade Cognitiva e Sintomas Depressivos em Pacientes Candidatos a Transplante Cardíaco: Racional e Desenho de Estudo

Cognitive Frailty and Depressive Symptoms in Heart Transplant Candidates: Rationale and Study Design

France Matos de Oliveira,¹ Erika Tiemi Ikeda,¹ Luis Fernando Bernal da Costa Seguro,¹ Mônica Samuel Avila,¹ Iasara Wozniak de Campos,¹ Marcus Vinicius B. Santos,¹ Maria Ignez Zanetti Feltrim,¹ Silvia Helena Gelas Lage,¹ Edimar Alcides Bocchi,¹ Victor Sarli Issa,¹ Miguel Morita Fernandes-Silva,² Fábio Antônio Gaiotto,¹ Fernando Bacal,¹ Fabiana Goulart Marcondes-Braga,^{1*} Sandrigo Mangini^{1*}

*Esses autores contribuíram igualmente para o trabalho.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP¹ São Paulo, SP – Brasil

Quanta Diagnósticos e Terapia,² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes com doença cardíaca avançada apresentam prejuízos em sua capacidade cognitiva e maior probabilidade de desenvolver sintomas de depressão. Essas variáveis contribuem para desfechos negativos no tratamento, tais como o surgimento de comorbidades, aumento nas taxas de internação e mortalidade, falhas na adesão e autocuidado, além de prejuízos na qualidade de vida e funcionalidade.

Objetivo: Descrever a prevalência e avaliar o impacto de fragilidade cognitiva em pacientes em fila de transplante cardíaco com o desfecho clínico morte em fila ou transplante em prioridade.

Métodos: Estudo longitudinal e prospectivo de avaliação da fragilidade cognitiva de 150 pacientes com insuficiência cardíaca avançada encaminhados ao transplante em um hospital de São Paulo. Serão elegíveis ao estudo pacientes acima de 18 anos, internados ou em regime ambulatorial, voluntários, incluídos em fila de transplante e avaliados em até um mês após sua inserção em lista. Para avaliar o desempenho cognitivo, serão utilizados o teste *Montreal Cognitive Assessment* e a bateria neuropsicológica WASI – Escala Wechsler Abreviada de Inteligência. Os sintomas depressivos serão avaliados pelo Inventário Beck de Depressão.

Resultados: O estudo permitirá descrever a prevalência de fragilidade cognitiva e estabelecer paralelos entre os desfechos do tratamento dentro da realidade brasileira.

Conclusão: Os dados possibilitarão análises de associação entre o perfil cognitivo e a gravidade da insuficiência cardíaca de pacientes encaminhados ao transplante e as repercussões no desfecho clínico.

Palavras-chave: Fragilidade Cognitiva; Insuficiência Cardíaca; Transplante Cardíaco.

Abstract

Background: Patients with advanced heart disease have impaired cognitive abilities and higher probability of depressive symptoms. These factors contribute to negative outcomes of treatment, such as the development of comorbidities, higher hospitalization and mortality rates, poor treatment compliance and self-care, and decrease in quality of life and functionality.

Objective: To describe the prevalence and to evaluate the impact of cognitive frailty in patients in the waiting list of heart transplantation, with death while waiting transplantation and priority transplantation as clinical outcomes.

Methods: Longitudinal, prospective study evaluating cognitive frailty in 150 patients with advanced heart failure referred to transplantation in a hospital in São Paulo. Volunteers older than 18 years of age, hospitalized or in outpatient care, in the waiting list of transplantation will be considered eligible and will be assessed within one month after being included in the waitlist. Cognitive performance will be assessed using the *Montreal Cognitive Assessment* and the battery of neuropsychological test Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). The symptoms of depression will be assessed by the Beck Depression Inventory.

Correspondência: France Matos de Oliveira •

Alameda Santos, 1470, cjo 110. CEP 01418-100, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: france_matos@hotmail.com

Artigo recebido em 14/04/2022, revisado em 11/05/2022, aceito em 14/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220052>

Results: The study will allow to describe the prevalence of cognitive frailty and its relationship with treatment outcomes in a Brazilian population.

Conclusion: Data from this study will allow the analysis of associations between cognitive profile and severity of heart failure in patients referred to transplantation and their effects on clinical outcomes.

Keywords: Cognitive Frailty; Heart Failure; Heart Transplant.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

Compreende-se por fragilidade a maior vulnerabilidade a estressores, associada à pouca reserva fisiológica. Pacientes frágeis, quando expostos a estressores, aumentam a probabilidade de descompensação, eventos adversos, declínio funcional e incapacidade. Nos pacientes cardíacos, a fragilidade também está relacionada à maior número de hospitalizações e comorbidades, e é apontada como um poderoso preditor de desfechos clínicos desfavoráveis e mortalidade. Em comparação com pessoas não frágeis, pacientes com insuficiência cardíaca (IC) frágeis apresentam altas taxas de mortalidade (16,9% contra 4,8%) e de hospitalização (20,5% contra 13,3%).^{1,2}

Pacientes com IC apresentam risco elevado para o desenvolvimento de fragilidade cognitiva. As razões ainda não estão claras, mas podem estar associadas a questões hemodinâmicas, vasculares e inflamatórias que ocorrem no processo de falência cardíaca.³ Alterações funcionais nas regiões de massa branca e cinzenta foram detectadas em exames de imagem do cérebro. Acredita-se que redução do fluxo cerebral e do débito cardíaco, alterações de reatividade cerebrovascular e nos níveis de pressão arterial sejam as principais características envolvidas na etiopatogenia da alteração cognitiva na IC.⁴

O dano cognitivo na IC envolve diversos domínios e, em especial, a memória de aprendizagem, memória tardia, memória de trabalho, atenção, funções executivas e velocidade psicomotora. 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, tais alterações podem acarretar dificuldades relevantes na abordagem de pacientes cardíacos, especialmente quanto à compreensão da doença, adesão às orientações e remédios.^{4,5}

As alterações na cognição e no humor em pacientes frágeis com IC parecem desempenhar papel fundamental na progressão da doença e em condições de incapacidade e morte. Diversos estudos reconhecem a fragilidade como uma medida multissistêmica que inclui, além dos danos físicos, esferas psicossociais e cognitivas. Deste modo, a identificação e o manejo dessas condições são desafios clínicos importantes na atualidade.^{1,4-6}

Objetivo

O presente estudo almeja avaliar o impacto de fragilidade cognitiva em pacientes em fila de transplante cardíaco com morte em fila ou transplante em prioridade como desfecho clínico primário.

Método

Desenho e população do estudo

Pacientes adultos (maiores de 18 anos), com diagnóstico de IC avançada, de diferentes etiologias, incluídos em lista de transplante cardíaco no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP serão convidados a participar do estudo em até trinta dias após a inserção em lista. Serão avaliados pacientes internados nas enfermarias ou unidades de terapia intensiva assim como os pacientes ambulatoriais incluídos em fila. Após receberem informações sobre o estudo, aqueles que aceitarem participar assinarão termo de consentimento livre e esclarecido conforme resolução 466/2012, recebendo uma cópia do documento. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAAE 97526818.4.0000.0068).

A avaliação preferencialmente ocorrerá em uma única visita, com aplicação dos três instrumentos na mesma data, exceto se a condição clínica do paciente não permitir ou se houver alguma intercorrência ou necessidade do setor para interrupção momentânea do protocolo da pesquisa. A aplicação dos testes em dias diferentes, entretanto, não acarretará em prejuízo ou implicações para os resultados. O tempo total de avaliação poderá variar entre sessenta a 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 no caso de um desempenho ruim. Todos os pacientes também passarão por avaliação de fragilidade física seguindo os critérios de Fried.⁷

Haverá uma entrevista breve e inicial com o paciente sobre dados sociodemográficos para coletar informações como estado civil, religião, raça declarada, renda mensal, profissão e atividade laboral, compreensão do diagnóstico, histórico psiquiátrico, hábitos e estilo de vida. Os dados clínicos dos pacientes serão coletados no prontuário eletrônico e o banco de dados do projeto será gerado na plataforma REDCap.

Crerios de inclusao

- 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 Instituto do Coração.

Critérios de exclusão

- quadro clínico que não permita a aplicação das ferramentas de avaliação da cognição e/ou depressão (sonolência, rebaixamento de nível de consciência, delírium ou confusão mental, entre outros) ou que impossibilite a execução das tarefas envolvidas na avaliação.
- protocolo de avaliação incompleto, por descompensação clínica do paciente ou recusa ao longo do processo.

Materiais

O desempenho cognitivo será avaliado utilizando-se o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e a Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI). O MoCA é um instrumento breve de rastreio cognitivo que tem se mostrado prático e eficaz na distinção de desempenho entre adultos com cognição normal e adultos com declínio cognitivo. A ferramenta avalia oito domínios cognitivos, conforme descrito na Tabela 1, e tem pontuação máxima de 30 pontos.⁸

A WASI é um instrumento breve de avaliação da inteligência, possui aplicação individual a pessoas com idade entre 6 e 89 anos. A bateria fornece informações sobre o quociente de inteligência total (QI Total), QI de execução (QIe) e QI 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, e inteligência fluida e cristalizada. O tempo de aplicação do instrumento varia entre 30 e 60 minutos, de acordo com o desempenho do paciente. A escala ainda fornece a possibilidade de avaliação do QI Total com apenas dois subtestes (vocabulário e raciocínio matricial) em um período de 15 minutos. Essa bateria, derivada e semelhante à família das escalas Wechsler, nasceu com o objetivo de atender a necessidade de uma medida breve e confiável de inteligência em contextos clínicos e de pesquisa. Sua normatização e validação para a população brasileira ocorreu no final de 2014.^{3,9,10}

As Tabelas 1 e 2 indicam a estrutura dos testes, as funções cognitivas avaliadas e o critério de fragilidade estabelecido no estudo.

Para a avaliação dos sintomas depressivos será utilizado o Inventário Beck de Depressão (BDI). Trata-se de um instrumento autoaplicável composto por 21 itens, cujo objetivo é medir a presença e a intensidade de sintomas depressivos. O teste, de uso exclusivo de psicólogos, 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, auto depreciação, autoacusações, ideia suicida, crises de

Tabela 1 – Estrutura do Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Domínio Cognitivo	Tarefa	Pontuação
Funções executivas	Trail Making Test (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 (detecção de alvo)	1 ponto
	Subtração em série de 7	3 pontos
	Nomeação de 3 animais pouco familiares	3 pontos
Linguagem	Repetição de 2 frases sintaticamente complexas	2 pontos
	Fluência verbal fonêmica	
Orientação	Temporal	4 pontos
	Espacial	2 pontos

Na população brasileira, para adultos com escolaridade de 12 anos, a nota de corte é de 26 dos 30 pontos totais. Deste modo, escores ≤ 26 pontos serão classificados como fragilidade.

Tabela 2 – 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
Vocabulário	Verbal	Atenção
		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

Escores entre 90-110 são classificados dentro da média populacional. Deste modo, escores ≤ 90 serão classificados como fragilidade.

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 – depressão grave.

Desfechos clínicos

Primário:

- morte em fila ou transplante cardíaco em prioridade

Secundário:

- morte em fila de transplante cardíaco
- correlação da fragilidade cognitiva com fragilidade física

Análise estatística e cálculo amostral

Os dados contínuos de cada variável serão inicialmente comparados com a curva normal pelo teste de distância Kolmogorov-Smirnov e classificados em paramétricos e não paramétricos. Os dados paramétricos serão representados em média e desvio padrão da amostra e os dados assimétricos serão representados por mediana e intervalo interquartil, quartil inferior (percentil 25) e quartil superior (percentil 75). Os dados serão analisados usando modelos paramétricos de sobrevivência, não necessariamente considerando proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

Para o cálculo amostral considerou-se o objetivo primário do estudo e tomou-se como referência a proporção entre pacientes frágeis e não frágeis de 4:1. Assumiu-se uma taxa de eventos de 30% em seis meses para atingir um poder estatístico de 80%, um erro alfa de 0,05 e detectar o aumento de duas vezes no risco do desfecho primário em seis meses. Deste modo, a amostra estimada é de 150 pacientes. Para avaliar a relação entre fragilidade cognitiva e morte em fila de transplante cardíaco utilizaremos o modelo de subdistribuição de risco de Fine e Gray, considerando o transplante como evento competitivo.

Limitações do estudo

Trata-se de um estudo unicêntrico realizado em hospital que atende pacientes de alta complexidade, o que pode gerar viés de seleção e averiguação. Além disso, em nosso serviço, a maioria dos transplantes é realizado em pacientes em fila como prioridade, o que denota maior gravidade da amostra

estudada. Por fim, as condições socioeconômicas e culturais da população brasileira diferem das condições das populações de outros países, o que pode interferir na validação externa do estudo.

Conclusão

Dados da literatura internacional apontam uma relação direta entre fragilidade cognitiva e piores desfechos no transplante cardíaco. Na população brasileira, há escassez de dados sobre o tema e, assim, considera-se importante avaliar e descrever o quanto essa condição impacta na sobrevida dos pacientes. O estudo permitirá avaliar a relação entre fragilidade cognitiva e o desfecho de morte em fila em um hospital quaternário na cidade de São Paulo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira FM, Ikeda ET, Bacal F, Marcondes-Braga FG, Mangini S; Obtenção de dados: Oliveira FM, Ikeda ET; Análise e interpretação dos dados: Oliveira FM, Seguro LFBC, Avila MS, Campos IW, Marcondes-Braga FG, Mangini S; Análise estatística: Fernandes-Silva MM, Marcondes-Braga FG; Redação do manuscrito: Oliveira FM, Marcondes-Braga FG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Seguro LFBC, Avila MS, Campos IW, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Santos MVB, Feltrim MIZ, Lage SHG, Bocchi EA, Issa VS, Gaiotto FA..

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de France Matos de Oliveira pelo programa de Pós Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da USP.

Referências

1. Jha SR, Ha HS, Hickman LD, Hannu M, Davidson PM, Macdonald PS, et al. Frailty in Advanced Heart Failure: A Systematic Review. *Heart Fail Rev*. 2015;20(5):553-60. doi: 10.1007/s10741-015-9493-8.
2. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients with Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(2):429-36. doi: 10.1097/TP.0000000000000991.
3. Yates DB, Trentini CM, Tosi SD, Corrêa SK, Poggere LC, Valli F. Apresentação da Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI). *Aval Psicol*. 2006;5(2):227-33.
4. Leto L, Feola M. Cognitive Impairment in Heart Failure Patients. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(4):316-28. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.007.

5. Feola M, Rosso GL, Peano M, Agostini M, Aspromonte N, Carena G, et al. Correlation between Cognitive Impairment and Prognostic Parameters in Patients with Congestive Heart Failure. *Arch Med Res*. 2007;38(2):234-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.10.004.
6. Butts B, Gary R. Coexisting Frailty, Cognitive Impairment, and Heart Failure: Implications for Clinical Care. *J Clin Outcomes Manag*. 2015;22(1):38-46.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
8. Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a População Portuguesa. *Aval Psicol*. 2010;9(3):345-57.
9. The Psychological Corporation. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1999.
10. Lopes RMF, Wendt RW, Rathke SM, Senden DA, Silva RBF, Argimon ILL. Reflexões teóricas e práticas sobre a interpretação da escala de inteligência Wechsler para adultos. *Acta Colomb Psicol*. 2012;15(2):109-18.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons