

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira
Hospital Israelita Albert Einstein

**Protocolo de Avaliação Cardiológica em Pacientes Candidatos ao Transplante
Hepático**

Odilson Marcos Silvestre, Lucas José Tachotti Pires, Sandrigo Mangini, Milena Novaes Cardoso Curiati, Fernando Vissoci Reiche, Fernando Bacal

1- Introdução

O transplante do fígado constitui tratamento eficaz para a doença hepática avançada. A melhoria da técnica cirúrgica, o melhor manejo perioperatório e a evolução dos imunossuppressores aumentaram a sobrevida nessa população.

Os pacientes cirróticos em lista de transplante hepático têm elevada prevalência de doenças cardiovasculares, em grande parte assintomáticas, e a cirurgia do transplante de fígado constitui procedimento de grande porte, combinação que culmina com incidência significativa de eventos cardiovasculares perioperatórios.¹

As complicações cardiovasculares emergiram como uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes transplantados de fígado. O modo de avaliação e manejo das comorbidades e complicações cardiovasculares ainda é fruto de inferências a partir de estudos em populações distintas dos hepatopatas. Não há consensos sobre a detecção eficiente de doenças cardiovasculares em pacientes assintomáticos antes do transplante hepático, nem mesmo sobre a determinação do risco de evento adverso no perioperatório de um cardiopata submetido a este procedimento.

2- Cardiopatias primárias em cirróticos

As coronariopatias são as principais doenças cardíacas nesta população. A insuficiência cardíaca, as arritmias e as valvopatias também devem ser buscadas. Algumas séries mostram que cerca de 10% dos pacientes têm doença cardiovascular

sintomática, com índices de até 5% de retirada de lista devido à comorbidade cardiovascular. Quando são considerados os pacientes com diagnósticos prévios à avaliação pré-operatória e aqueles flagrados na avaliação cardiológica, as taxas de doenças cardiovasculares chegam a 53%.²

2.1- Avaliação pré-operatória das coronariopatias

O acometimento das artérias coronárias está associado a pior prognóstico entre os submetidos ao transplante hepático.³ Publicações recentes, inclusive com séries brasileiras, mostram alta prevalência de doença arterial coronariana (DAC) em candidatos ao transplante do fígado.⁴ Até 27% dos listados têm evidência de, no mínimo, uma estenose coronariana importante.⁵ Essa alta prevalência de pacientes assintomáticos pode ser consequência da atribuição de alguns sintomas cardiológicos à hepatopatia, além da limitação física determinada pelas alterações da hepatopatia avançada, o que dificulta a detecção pela história clínica. Alguns dos principais algoritmos de avaliação pré-operatória consideram a capacidade funcional na tomada de decisão.⁶ A capacidade funcional em cirróticos, quando avaliada por ergoespirometria com obtenção da VO_2 (consumo de oxigênio), está reduzida e correlaciona-se com pior prognóstico.⁷ Tal fato traduz-se em particularização na avaliação cardiovascular dos cirróticos. Nos pacientes portadores de hepatopatia avançada, a capacidade funcional deve ser estimada, mas com menor interferência na definição da conduta, já que será ruim na maioria das vezes. Logo, a busca de doença cardíaca deve ser feita nos pacientes assintomáticos antes do procedimento e deverá ser baseada especialmente em fatores risco para doença coronariana.¹

A prevalência de fatores de risco para DAC é aproximadamente o dobro em relação à população geral. Mais da metade dos pacientes têm dois ou mais fatores de risco tradicionais. Os pacientes com até um desses fatores possuem baixa probabilidade para DAC. Entretanto a presença de dois ou mais fatores de risco leva a uma chance moderada a alta de DAC.⁸ O diagnóstico de doença gordurosa hepática (NASH) eleva esse risco, já que a coronariopatia importante está presente em 23% dos cirróticos por NASH.⁹

Além disso, há diferentes pesos para diferentes fatores. NASH e diabetes são preditores maiores de DAC. Logo, a decisão por um teste não-invasivo deve ser baseada não só na quantidade de fatores de risco, mas também no peso de cada um.

Baseado nos dados expostos, sugerimos um algoritmo de avaliação pré-operatória baseado na presença de fatores de risco, sintomas cardiovasculares e doença cardiovascular já conhecida (Figura 1). Os candidatos ao transplante devem ser submetidos à propedêutica cardiovascular cuidadosa. A estimativa da capacidade funcional é fácil e rápida de ser obtida. Eletrocardiograma e radiografia de tórax devem ser feitos na busca de cardiopatias e pneumopatias comuns. O ecocardiograma, exame exigido em todos os candidatos a transplante do fígado,¹⁰ pode flagrar hipocinesias segmentares ou disfunção miocárdica decorrentes de isquemia.

Os pacientes sem fatores de risco cardiovascular podem ser classificados como de baixo risco para o procedimento e não necessitam de avaliação complementar. A realização de um teste não-invasivo está indicada na presença de um dos seguintes itens: a) idade acima de 60 anos; b) dois ou mais fatores de risco (insuficiência renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, antecedente familiar de DAC precoce, doença hepática esteatótica não-alcoólica); c) diabetes mellitus; d) evidência de doença cardiovascular.

Tanto a cintilografia de perfusão miocárdica com vasodilatadores (dipiridamol ou adenosina) ou com dobutamina quanto o ecocardiograma sob estresse com dobutamina podem ser feitos.⁵ A literatura mostra que ambos os métodos têm valor preditivo negativo entre 75% a 100%.¹ Porém o valor preditivo positivo é ruim. Dessa forma, tais exames devem ser aplicados à população com risco intermediário.

Os testes com estresse físico em cirróticos não têm bom aproveitamento. A angiotomografia de coronárias constitui alternativa ainda pouco testada no pré-operatório geral e ainda não é aplicada sistematicamente na avaliação pré-transplante do fígado.

Para o estresse farmacológico com dobutamina, exige-se a suspensão dos betabloqueadores. Deve-se ter em mente que frequentemente o propranolol é usado para profilaxia de hemorragia digestiva por varizes esofágicas. Há um possível aumento do risco de sangramento após a suspensão do betabloqueador. Além disso, a

dobutamina, ao incrementar o débito cardíaco, elevaria a pressão nas varizes, realçando a possibilidade desse potencial dano.

Estes pacientes, na presença de teste não-invasivo negativo, podem seguir para o transplante de fígado. Os casos com testes positivos ou testes inconclusivos devem ser avaliados por cardiologistas para provável realização de cineangiocoronariografia e intervenção, conforme a necessidade.

Os pacientes com ≥ 2 fatores de risco ou idade > 60 anos em associação à evidência de doença cardiovascular ou diabetes mellitus, têm probabilidade pré-teste de DAC alta. Nestes casos, indica-se o estudo anatômico das coronárias com a cineangiocoronariografia sem a necessidade de teste não-invasivo. Na presença de DAC com obstruções importantes ($>70\%$), a avaliação deve ser individualizada e bem pontuada pelo especialista. Isso porque, no geral, há necessidade de revascularização, seja ela percutânea ou cirúrgica. A angioplastia coronariana com *stent* constitui a alternativa menos invasiva, porém com necessidade de antiagregação plaquetária, terapêutica com risco alto na população cirrótica, na qual plaquetopenia e distúrbios da coagulação são frequentes. Além disso, a necessidade de uso do clopidogrel para redução da trombose intra-*stent* aumenta a chance de sangramento intra-operatório, sendo necessária a sua suspensão para o procedimento. A angioplastia, quando realizada, deve ser feita com *stents* não-farmacológicos.¹¹ Os *stents* farmacológicos são associados a maior incidência de eventos cardiovasculares no perioperatório pela suspensão do clopidogrel.

Por outro lado, a cirurgia cardíaca em cirróticos tem alta morbimortalidade. Nos cirróticos Child C, a mortalidade é de 66%. O risco é especialmente alto naqueles pacientes com MELD > 13 . Dessa forma, nos cirróticos mais graves, se possível, opta-se pelos procedimentos menos invasivos.¹²

2.2- Avaliação pré-operatória da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) constitui síndrome cujo diagnóstico é baseado em dados de anamnese, exame físico e exames complementares simples. Nos cirróticos, caracteristicamente, há uma vasodilatação periférica importante com pressão arterial média baixa, reduzindo a pós-carga e mascarando as manifestações clínicas da

síndrome da IC, dificultando o diagnóstico. Não há dados disponíveis sobre a incidência de IC em cirróticos, mas estima-se que seja baixa. Os pacientes cirróticos por álcool ou hemocromatose têm maior chance de apresentar concomitância de miocardiopatia. A presença de IC aumenta o risco de eventos no perioperatório. A presença de terceira bulha (B3) e turgência venosa jugular está associada a complicações cardiovasculares pós-operatórias. A avaliação morfológica e funcional cardíaca através do ecocardiograma ajudará na detecção de perda de função sistólica ou diastólica. Na população geral, a presença de disfunção sistólica com fração de ejeção <40% é marcador de eventos no pós-operatório,¹³ Além disso, hipertrofia, regurgitação mitral moderada a importante ou gradiente aórtico > 20mmHg estão relacionados a eventos perioperatórios.¹⁴ Nos cirróticos, há aumento das cavidades cardíacas, mas ainda não se sabe se essas alterações têm correlação com pior evolução perioperatória.

A incidência de alteração radiológica sugestiva de edema pulmonar no pós-operatório imediato do transplante hepático é de 47%.¹⁵ Porém, é alvissareiro lembrar a baixa acurácia da radiografia de tórax nessa situação. Nos casos em que há história de IC de qualquer causa ou presença de alterações ecocardiográficas, a avaliação cardiológica pré-operatória deve ser feita para melhorar a estratificação do risco cardiovascular. Nos pacientes com diagnóstico já estabelecido de insuficiência cardíaca, prima-se pela otimização terapêutica. Os pacientes que permanecem em classe funcional III ou IV, a despeito do tratamento clínico otimizado e, além disso, têm outros indicadores de insuficiência cardíaca avançada, têm alto risco de complicações peri-operatórias. Neste contexto, em algumas situações específicas, considera-se o transplante duplo (coração/fígado), conforme alguns relatos da literatura.¹⁶

2.3- Avaliação pré-operatória das valvopatias

No Brasil, as valvopatias têm prevalência alta devido aos altos índices de doença cardíaca reumática. Não há dados sobre a prevalência e influência prognóstica das valvopatias nos cirróticos. Haverá necessidade de avaliação cardiológica quando houver sopros com características patológicas na propedêutica cardiovascular, ou diante da presença de disfunção valvar moderada ou importante no ecocardiograma.

Estenoses importantes cursam com má evolução perioperatória, devendo seu manejo clínico e/ou cirúrgico ser feito previamente à cirurgia de transplante hepático. As insuficiências valvares costumam causar menos influências deletérias à hemodinâmica no perioperatório, mas merecem avaliação especializada pré-operatória quando moderadas a importantes. Geralmente, considera-se a resolução das valvopatias graves antes do transplante. Porém, a cirurgia cardíaca em hepatopatas com MELD acima de 13 têm elevada mortalidade.¹² Desta forma, em pacientes com hepatopatia avançada e estenose valvar, pode ser considerada a resolução percutânea pelo menor risco associado ao procedimento. Os pacientes valvopatas ou os portadores de próteses valvares que se submetem ao transplante devem receber profilaxia para endocardite infecciosa.

2.4- Avaliação pré-operatória das arritmias

As extrassístoles são as arritmias mais comuns. No geral, não merecem avaliação adicional. No caso das arritmias sustentadas, sejam supraventriculares ou ventriculares, há necessidade de resolução ou controle antes do procedimento cirúrgico. Os pacientes cirróticos têm alteração da repolarização, de forma que a manifestação eletrocardiográfica é o prolongamento do intervalo QT ($QTc > 440$ ms), presente em aproximadamente metade dos pacientes.¹⁷ Alguns estudos mostram correlação com a gravidade da cirrose, mas não parece haver aumento na incidência de *torsade de pointes* ou qualquer outra arritmia em pacientes cirróticos. Quando diagnosticado, devem ser buscadas e tratadas as causas de QT prolongado, como distúrbios eletrolíticos (hipocalemia e hipomagnesemia) ou medicamentos que podem causar alteração do QT. A reposição do eletrólito em falta e a suspensão do medicamento são as medidas a serem adotadas.¹

3- Avaliação pré-operatória das doenças cérebro-vasculares

A aterosclerose carotídea constitui a principal causa de acidente vascular encefálico (AVE). A prevalência de doença aterosclerótica carotídea com estenose acima de 70% em pacientes com doença aterosclerótica em outros sítios é de aproximadamente 8%. Não há dados sobre a taxa de doença carotídea em cirróticos

em fila de transplante do fígado, nem mesmo da incidência de AVE no perioperatório do referido transplante. A investigação de doença carotídea com ultrassom com Doppler de carótidas, na avaliação pré-transplante do fígado, deve ser indicada nas seguintes situações: evidência de sopro carotídeo, história de acidente isquêmico transitório (AIT) ou AVE. Na presença de estenose com repercussão hemodinâmica (>70%), o paciente deverá ser encaminhado para avaliação especializada.

4- Avaliação pré-operatória na disfunção cardíaca específica dos cirróticos

Alguns autores sugerem a existência de uma miocardiopatia específica da cirrose, a cardiomiopatia cirrótica (CMC). Entretanto, ainda não existem estudos com metodologia adequada comprovando a existência da entidade. A CMC seria uma síndrome clínica diagnosticada na presença dos seguintes critérios: cirrose hepática, função sistólica alterada no estresse (reserva sistólica diminuída), mas com função sistólica normal no repouso, alteração da função diastólica e alteração da repolarização evidenciada pelo prolongamento do intervalo QT¹⁷, na ausência de qualquer outra cardiopatia primária. Até 50% dos pacientes submetidos ao transplante hepático apresentam alguma manifestação de descompensação cardíaca. Na presença de alteração de função cardiovascular, devem ser investigadas as causas comuns de disfunção cardíaca como isquemia miocárdica, hipertensão arterial sistêmica, doença de Chagas, entre outras.

5- Avaliação pré-operatória da hipertensão porto-pulmonar

A hipertensão porto-pulmonar (HPoP) é vista em 2 a 4% dos pacientes com cirrose e constitui a principal causa de contra-indicação ao procedimento. A definição é baseada na medida da pressão da artéria pulmonar através do cateterismo direito. Para o diagnóstico de HPoP os seguintes critérios são necessários: hipertensão portal, pressão da artéria pulmonar média > 25mmHg, resistência vascular pulmonar > 240dynes.s.cm⁻⁵, pressão de oclusão da artéria pulmonar < 15mmHg ou gradiente transpulmonar > 12mmHg. O ecocardiograma com estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) constitui o método de *screening* de escolha e está indicado em todos os cirróticos para pesquisa da HPoP. Com o *cut off* de 40 mmHg, 20% dos

pacientes necessitam do cateterismo direito,¹⁸ com o seguinte desempenho do teste: sensibilidade 80%, especificidade 96%, valor preditivo positivo 60% e valor preditivo negativo 98%.¹⁹ Adotando o valor de corte de 45 mmHg de PSAP, cerca de 15% dos pacientes serão submetidos ao cateterismo direito e haverá maior sensibilidade e valor preditivo positivo.

Nos casos com PSAP \geq 45mmHg, o próximo passo constitui o cateterismo com manometria do coração direito e sistema circulatório pulmonar (Figura 2). Os pacientes com pressão arterial pulmonar média (PAPm) $>$ 35mmHg têm elevada incidência de complicações perioperatórias e devem ser avaliados por equipe especializada para consideração de tratamento da hipertensão pulmonar ou desqualificação do transplante de fígado. O tratamento medicamentoso da HPop com sucesso (isto é, redução da PAPm para $<$ 35mmHg) determina boa evolução perioperatória. Naqueles casos com elevações discretas nas pressões da artéria pulmonar (PAPm $<$ 35mmHg) não há aumento da incidência de eventos, podendo o paciente seguir para o transplante de fígado.

6- Avaliação pré-operatória da síndrome hepato-pulmonar

As fístulas intrapulmonares são vistas em cerca de 30% dos cirróticos. A síndrome hepatopulmonar (SHP) é confirmada em metade desses casos. A SHP consiste na tríade de cirrose hepática, hipoxemia e evidência de fístula intra-pulmonar. Os pacientes com suspeita de SHP devem ser submetidos ao ecocardiograma com bolhas para determinação da presença de fístulas intra-pulmonares, além de gasometria para detecção da hipoxemia.²⁰ A presença da SHP associa-se a um prognóstico ruim e esses pacientes são priorizados para o transplante, único tratamento eficaz para essa entidade. O manejo perioperatório deve ser cauteloso devido à presença da hipoxemia. Pacientes com hipoxemia grave têm mortalidade perioperatória elevada. $PaO_2 \leq 50$ mmHg isoladamente ou em combinação com fração de shunt $\geq 20\%$ na cintilografia com macroagregados de albumina é um forte preditor de mortalidade perioperatória.

7- Medidas farmacológicas para redução do risco cirúrgico

Os betabloqueadores constituem os principais medicamentos para controle clínico e redução de risco cardíaco perioperatório naqueles pacientes com risco intermediário ou alto de eventos cardiovasculares.¹¹ Não há estudos prospectivos específicos na população cirrótica avaliando o desempenho dessa classe de drogas na prevenção das complicações cardiovasculares. Um estudo retrospectivo em perioperatório de transplante hepático, mostrou menor incidência de eventos cardiovasculares no grupo em uso de betabloqueador, inclusive com diminuição da mortalidade.²¹ Além disso, alguns estudos em populações distintas mostram aumento da mortalidade quando da suspensão dos betabloqueadores no peri-operatório de pacientes já em uso crônico destas drogas. Portanto, nos casos com risco intermediário ou alto, fica recomendada a prescrição de betabloqueadores, desde que não haja contra-indicações; nos pacientes que já estão em uso, o medicamento deve ser mantido.

As estatinas têm menor consistência na indicação de uso perioperatório, além de não serem seguras no contexto de transplante do fígado. Portanto, não estão indicadas no perioperatório do transplante hepático.

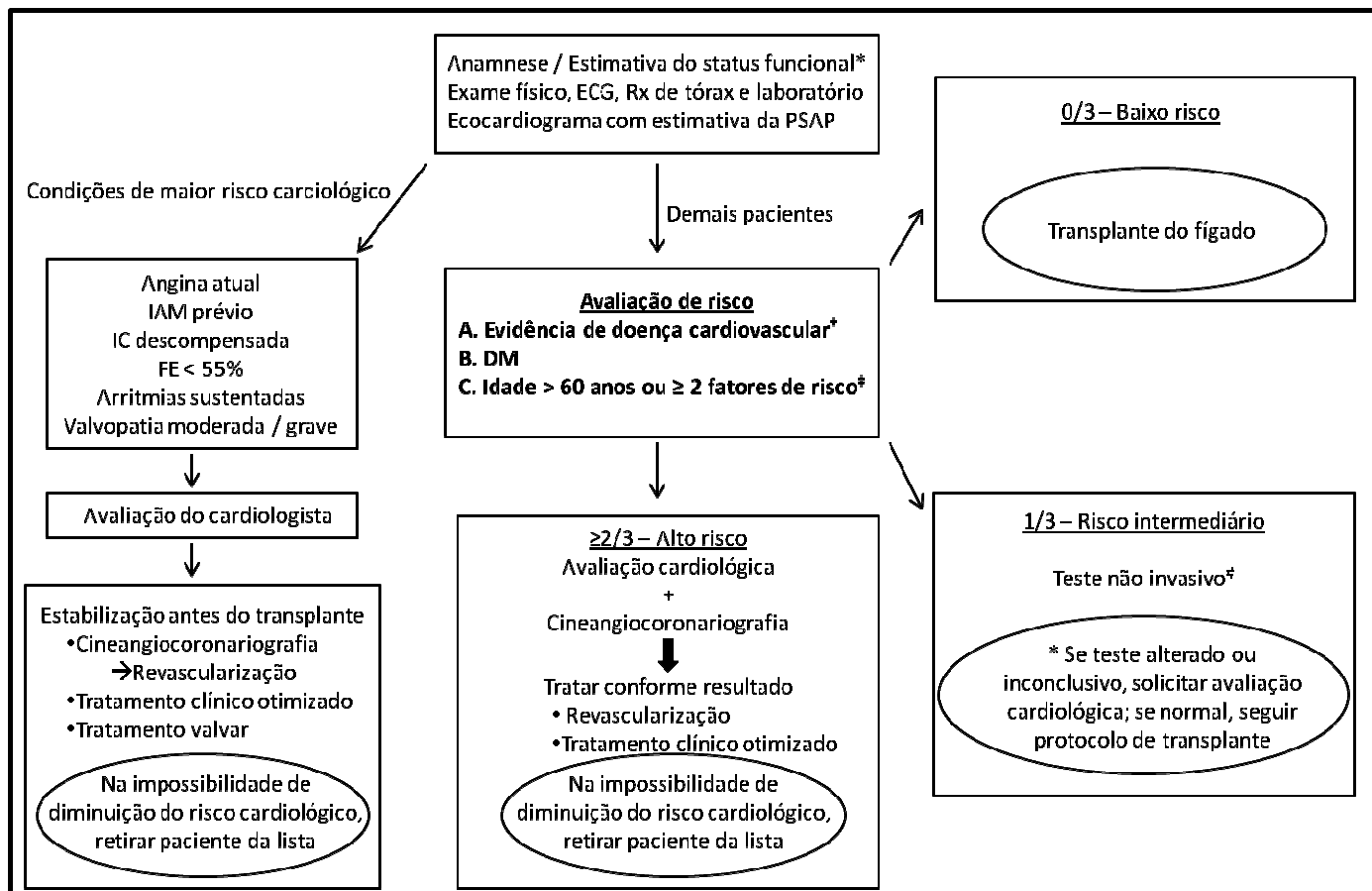


Figura 1. Algoritmo de avaliação cardiológica pré-transplante do fígado

Anexos da Figura 1

***Capacidade funcional**

- > 7 METs: Natação, futebol, tênis, corridas de curta distância
- 4- / METs: Caminhada a 6,4km/h
- < 4 METs: Pouca atividade, caminhadas curtas (até 2 quadras), com até 4,8km/h

1 MET: Consumo de O₂ de um homem de 40 anos de 70kg em repouso – equivalente a 3,5mL/kg/min

† Evidência de doença cardiovascular

- Antecedente de doença arterial coronária (DAC)
- Alterações eletrocardiográficas compatíveis com DAC
- Distúrbio ventricular segmentar no ecocardiograma
- Sinais ou sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca
- Doença cerebrovascular
- Doença arterial periférica
- Aneurisma aorta abdominal ou aterosclerose aorto-iliaca

‡ Fatores de risco

- Insuficiência renal crônica
- Hipertensão arterial sistêmica
- Dislipidemia
- Tabagismo atual ou prévio
- Antecedente familiar de DAC precoce (1º grau: homens < 55 anos, mulheres < 65 anos)
- Doença hepática esteatótica não-alcoólica (NASH)

#Teste não invasivo

- Cintilografia de perfusão miocárdica com dobutamina ou vasodilatador (adenosina ou dipiridamol)
- Ecocardiograma sob estresse com dobutamina

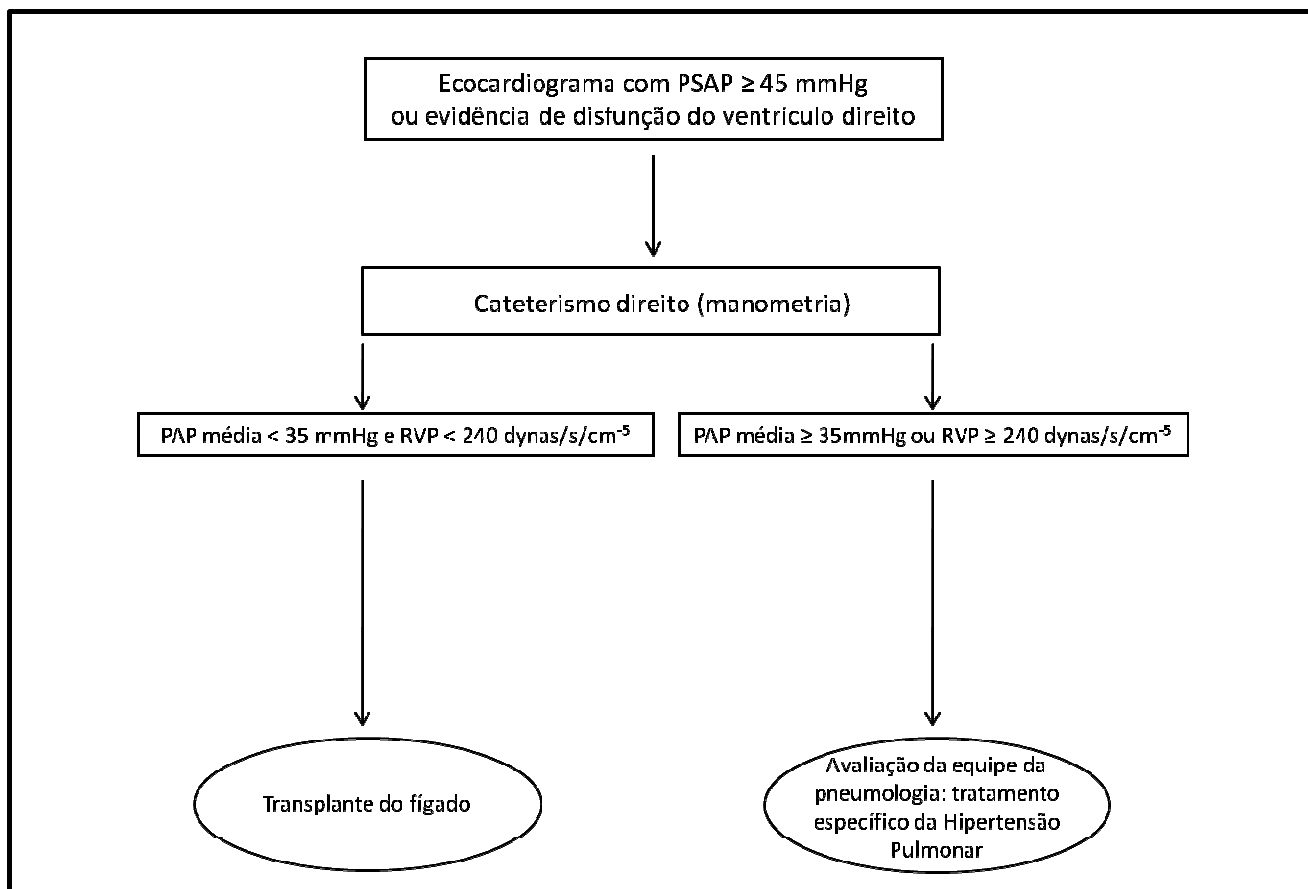


Figura 2. Algoritmo de avaliação da hipertensão porto-pulmonar

Referências

1. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf A, Shah SJ et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:223-31.
2. Bayraktar Y, Bayraktar M, DeMaria N, Colantoni A, Van Thiel DH. The cardiac evaluation of liver transplant recipients: a single center's experience. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997. 29(2):162-7.
3. Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3554 –7.
4. Godoy MF, Roveri PO, Santos MA, Pivatelli FC, Silva RCMA, Silva RF. Obstructive Coronary Disease in Patients with Chronic Liver Disease Awaiting Liver Transplantation. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(1): 26-30.
5. Keeffe BG, Valentine H, Keeffe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2001;7:755– 61.
6. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;50:159-242.
7. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, Wallaert B, Mathurin P, Pruvot FR. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008;86(8):1077-83.
8. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006;98:178-81.
9. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191: 235-240
10. Murray KF, Carithers RL. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *J Hepatology* 2005; 6 (41):1-26.

11. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3 supl.1): 1-68.
12. Filsoufi F, Salzberg SP, Rahmanian PB, Schiano TD, Elsiey H, Squire A, Adams DH. *Liver Transpl.* Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis. 2007;13(7):990-5.
13. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2001;87:505-509.
14. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297:845-850.
15. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DRD. Pulmonary Edema in Patients After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:466-470.
16. Shaw BW Jr, Bahnson HT, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE. Combined transplantation of the heart and liver. *Ann Surg.* 1985;202(6):667-72.
17. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW. Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:539-49.
18. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary Hypertension: Results From a 10-Year Screening Algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-1510.
19. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37:401–409.
20. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, et al: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl,* 2004;10:174.
21. Safadi A, Homsy M, Maskoun W, Lane KA, Singh I, Sawada SG, Mahenthiran J. Perioperative Risk Predictors of Cardiac Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation Surgery. *Circulation.* 2009;120:1189-1194.