

Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico

Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype

Luis Otávio Cardoso Mocarzel, Mariana Macedo Rossi, Bruna de Mello Miliosse, Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi

Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A cirrose hepática é o espectro final de diversas agressões ao fígado, com grande relevância para a saúde pública. Dados nacionais estimam prevalência de 0,14% a 0,35%, mortalidade de 3 a 35 por 100.000 habitantes e média anual de 30.000 internações no Brasil.^{1,2} Com o envelhecimento populacional, a prevalência de doenças crônicas hepáticas, em particular a esteatohepatite ligada à obesidade e síndrome metabólica, resulta em aumento do número de casos de cirrose hepática.³

As manifestações cardíacas da cirrose hepática foram relatadas, primeiramente, no século XX, com as alterações sobre o débito cardíaco.⁴ Com os novos conhecimentos das repercussões extra-hepáticas da cirrose, a cardiomiopatia cirrótica (CMC) foi descrita como um espectro de alterações crônicas morfofuncionais no coração de pacientes cirróticos sem doença cardíaca prévia.⁵⁻⁷ A lesão ao cardiomiócito é provocada pelo desequilíbrio da homeostase que ocorre na progressão da cirrose, com exaustão de receptores beta-adrenérgicos, impregnação citoplasmática pelos endocanabinóides, desequilíbrio de óxido nítrico e endotelinas.⁷ A CMC é assintomática, porém são descritas alterações estruturais no eletrocardiograma (ECG) e ecodopplercardiograma (ECHO), tanto sistólicas quanto diastólicas.⁸

Devido a CMC ser assintomática, exceto em situações de estresse, os estudos de prevalência são limitados. A insuficiência cardíaca (IC) secundária à CMC é frequente nos pacientes submetidos a transplante hepático, em que metade desses pacientes apresenta clínica de IC, e até 21% morrem de causa cardíaca.⁹ Hoje é possível identificar o acometimento miocárdico em até 50% dos pacientes com cirrose,¹⁰ porém, na maioria das vezes, sem expressão clínica.

O objetivo desta revisão é descrever descobertas recentes da fisiopatologia do sistema cardiovascular na cirrose hepática, e mostrar a importância dos biomarcadores e métodos de cardioimagem no reconhecimento de um novo fenótipo clínico da CMC.

Palavras-chave

Cirrose Hepática / mortalidade; Obesidade; Envelhecimento; Síndrome Metabólica; Fígado Gorduroso; Cardiomiopatia Alcoólica.

Correspondência: Pedro Gemal Lanzieri •

Rua Marquês de Paraná, 303, 6º andar. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: pedrogemal@id.uff.br

Artigo recebido em 10/08/2016; revisado em 19/09/2016; aceito em 01/11/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170066

O sistema cardiovascular na cirrose hepática

A evolução da cirrose hepática é insidiosa, podendo ser assintomática, ou oligossintomática, até fases avançadas. Os sinais e sintomas de insuficiência hepática tendem a ser tardios, com manifestações clínicas e laboratoriais sutis, por vezes de difícil interpretação.

O cardiologista poderá se defrontar com um paciente com queixa de dispneia, apresentando-se com ascite, sem turgência jugular patológica, com ECG normal, ECHO com fração de ejeção normal, porém com peptídeo natriurético do tipo B (BNP) elevado – quadro que pode ser sugestivo de CMC.¹¹ Por ser diferente de uma apresentação clássica de IC, são necessários o conhecimento dessa síndrome (CMC) e um grau de suspeição clínica para o seu reconhecimento precoce, a fim de prevenir evolução para complicações relacionadas, tais como insuficiência suprarrenal e síndrome hepatorenal (SHR).

No passado, a cardiomiopatia na cirrose alcoólica era entendida como um dano miocárdico concomitante ao dano hepático e tinha como fenótipo a cardiomiopatia dilatada. Acreditava-se que a agressão do álcool, no coração, era sempre na forma de doença crônica com dilatação das cavidades. Com o conhecimento das hepatites virais, foram descritas as miocardites pelo vírus das hepatites B e C, com fenótipo clínico variável, desde oligossintomáticos, associadas ou não a cardiomiopatia dilatada. O conceito da CMC permite o entendimento de um novo fenótipo clínico: o paciente assintomático, sem limitações funcionais aparentes, mas com doença cardíaca celular e estrutural subclínica (Figura 1).

Pacientes cirróticos possuem uma circulação hiperdinâmica, pela vasodilatação periférica imposta pelo desequilíbrio neuroendócrino da cirrose hepática, com aumento do débito cardíaco em repouso e diminuição na resistência vascular periférica.¹² Predomina a vasodilatação arterial, que induz a ativação do sistema nervoso autônomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), para que se preserve a perfusão periférica. Esse padrão hiperdinâmico é diretamente dependente da reserva cardíaca (capacidade inotrópica e cronotrópica), para que o débito cardíaco seja preservado.

A Figura 2 resume as principais alterações hemodinâmicas no paciente cirrótico. Observa-se aumento relativo do débito cardíaco, hiperestimulação simpática e elevação de frequência cardíaca e fluxo sanguíneo pulmonar, com redução da resistência vascular pulmonar. Em contraposição, ocorre diminuição de volume arterial circulante efetivo, pressão arterial sistêmica e pós-carga por vasodilatação.¹²

Com a evolução dos estudos bioquímicos e de avaliação morfofuncional do coração, o conceito de CMC passou a representar a resposta ventricular subótima ao estresse,


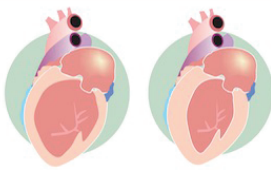

TEMPO	FENÓTIPO CLÍNICO	ETIOLOGIA
1 ANOS 1970	 CARDIOMIOPATIA DILATADA	ÁLCOOL
2 ANOS 1980 - 90	 CARDIOMIOPATIA DILATADA, MIOCARDITE.	+ VIRAL (HBV, HCV)
3 Século XXI	 ASSINTOMÁTICO (SUBCLÍNICO) E HIPERDINÂMICO	+ NASH (DIABETES MELLITUS, SÍNDROME METABÓLICA).

Figura 1 – Evolução do conceito de cardiomiopatia cirrótica; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; NASH: doença hepática não alcoólica.

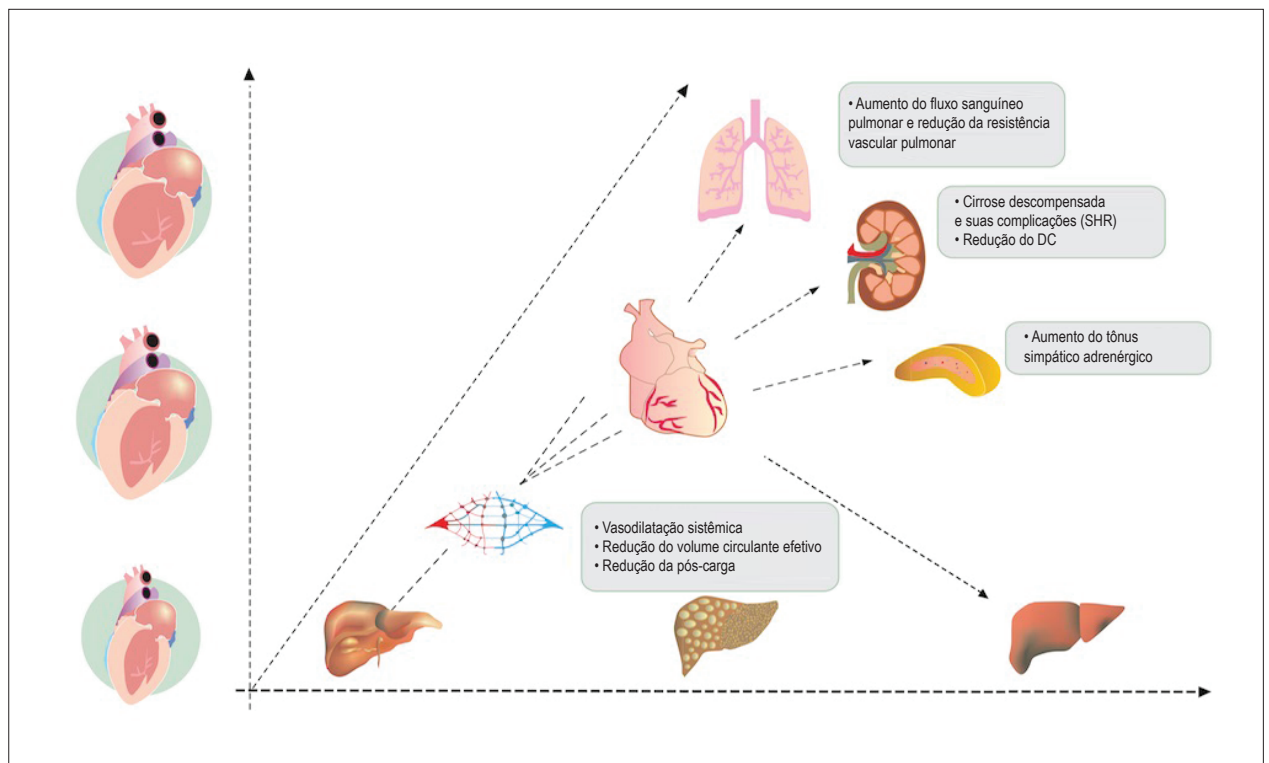


Figura 2 – A progressão da doença cardíaca é concomitante à evolução para cirrose hepática, evoluindo de disfunção diastólica, disfunção sistólica e cardiomiopatia dilatada. SHR: síndrome hepatorenal; DC: débito cardíaco.

fisiológico ou induzido, apesar de o paciente apresentar débito cardíaco aparentemente normal em repouso, na ausência de doença cardíaca prévia.¹³

A patogênese da CMC envolve fatores celulares, neurais e humorais, cuja base fisiopatológica está nas alterações da membrana plasmática dos cardiomiócitos: influências na sinalização do cálcio, hiperestímulo aos receptores beta, ação mediada por óxido nítrico, monóxido de carbono e endocanabinóides. Há aumento nos níveis circulantes de substâncias vasoativas (endotelina, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo, fator de necrose tumoral, prostaciclina e peptídeo natriurético) que, usualmente, estão elevados na cirrose devido à insuficiência hepática e à presença de vasos colaterais portossistêmicos.¹⁴

Concomitantemente à progressão da doença hepática, observa-se disfunção miocárdica diastólica (rigidez miocárdica por fibrose, hipertrofia miocárdica e edema subendotelial) e sistólica (circulação hiperdinâmica e vasodilatação esplâncnica, com aumento da complacência arterial).¹⁴

Entende-se que as disfunções diastólicas e sistólicas estão diretamente relacionadas à gravidade da disfunção hepática e da hipertensão portal.⁵ A disfunção diastólica costuma preceder a disfunção sistólica, sendo essa observada em situações em que há aumento da demanda do débito cardíaco associada à diminuição da contratilidade miocárdica, como nas situações de estresse hemodinâmico – processos infecciosos, exercícios físicos, uso de determinados medicamentos e cirurgias.⁹

A disfunção cardíaca pode interferir negativamente no prognóstico dos pacientes cirróticos, reduzindo a sobrevida e participando na gênese de complicações. A SHR e a disfunção circulatória pós-paracentese, que é um estado de hipoperfusão sistêmica secundário à retirada rápida de grandes volumes de líquido ascítico sem aporte apropriado de albumina, são as principais complicações ligadas à resposta embotada do miocárdio ao estresse.¹⁵ A disfunção cardíaca também pode se manifestar em situações de estresse miocárdico, como o aumento de pré-carga secundário à inserção de shunt portossistêmico transjugular (TIPS), habitualmente indicado para pacientes pré-transplante hepático.¹⁰

Abordagem diagnóstica da CMC

Como a maioria dos pacientes são assintomáticos nas fases iniciais da CMC, eles devem ser submetidos à avaliação clínica, laboratorial, eletrocardiográfica e métodos de imagem para o diagnóstico precoce.^{11,16} Os critérios de reconhecimento da CMC estão descritos na Tabela 1.

O emprego de biomarcadores tem sido útil na prática clínica, especificamente a troponina I, o BNP e a fração N-terminal do pro-BNP (NT-pro-BNP), que podem ser encontrados em níveis anormais na cirrose.¹⁶⁻¹⁸ A elevação da troponina I foi associada à diminuição do débito sistólico e da massa ventricular esquerda, porém, sem correlação com a gravidade da cirrose.¹⁹ A elevação do pró-BNP foi associada à espessura da parede do septo interventricular e da parede ventricular. A elevação de BNP e pro-BNP está associada à gravidade da cirrose e da disfunção cardíaca, mas não à circulação hiperdinâmica.^{20,21} O aumento de BNP e pro-BNP em pacientes cirróticos comparados com o grupo controle e indivíduos saudáveis tem correlação

direta com a gravidade da doença hepática (pelo escore de *Child-Pugh* e pelo gradiente de pressão venosa hepática) e com marcadores de disfunção cardíaca (intervalo QT, frequência cardíaca e volume plasmático).¹⁶ Níveis elevados de BNP e pro-BNP em pacientes cirróticos indicam a origem miocárdica desses peptídeos, mediante o estiramento dos cardiomiócitos pela sobrecarga ventricular esquerda, o que faz aumentar a expressão do gene responsável pela transcrição do BNP.¹⁷

O fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1 e 6 são citocinas inflamatórias hiperestimuladas na cirrose hepática e na IC. A elevação de biomarcadores de disfunção cardíaca (troponina I, BNP e pro-BNP) indica, no contexto da cirrose, o acometimento miocárdico, o que está relacionado com a gravidade da doença hepática.¹⁶

A avaliação da telerradiografia de tórax (Rx) é usualmente normal, ou pode revelar sinais indiretos de aumento atrial esquerdo e, em fases avançadas, aumento do ventrículo esquerdo e cardiomegalia, com derrame pleural. O ECG pode auxiliar no diagnóstico quando evidencia prolongamento de intervalo QT (alteração mais precoce e prevalente), aparecimento de múltiplas extrassístoles e, em fases mais avançadas, bloqueio de ramo e infradesnivelamento do segmento ST. O holter de 24 horas tem maior sensibilidade para identificação de bradiarritmias e taquiarritmias e pode auxiliar no diagnóstico de doenças subclínicas ou paroxísticas.

O ECHO é um método não invasivo cujos achados se correlacionam com o grau de disfunção hepática: aumento do diâmetro diastólico do VE e diminuição do pico de velocidade sistólica e da taxa de deformidade sistólica do VE avaliados pelo Doppler tecidual. Outros achados que podem ser encontrados na disfunção diastólica da CMC são: redução da capacidade de relaxamento ventricular precoce (E) e tardio (A) e diminuição da taxa E/A com prolongamento do tempo de desaceleração da onda E. Nas fases avançadas, ocorre disfunção sistólica do VE, com redução da fração de ejeção. O *strain rate* (SR) é um novo parâmetro ecocardiográfico capaz de identificar redução na função sistólica do VE quando a fração de ejeção ainda está normal.⁵

A ressonância magnética (RM) tem sido cada vez mais empregada no contexto de avaliação morfofuncional da doença hepática e cardíaca. Pode determinar a fração de ejeção, o volume das câmaras cardíacas (aumento da massa do VE e dos volumes diastólicos finais no AE e VE) e alterações morfológicas miocárdicas, incluindo as teciduais (áreas de edema e fibrose), com a identificação da lesão por meio do uso de contrastes como o gadolínio.⁸ Pode auxiliar na identificação do acometimento simultâneo dos dois órgãos, como na hemocromatose e na amiloidose.

Reconhecer o momento apropriado da abordagem terapêutica nestes pacientes é um desafio frente ao entendimento da CMC. O acometimento cardíaco é habitualmente subclínico, e se manifesta como insuficiência ventricular esquerda (IVE) em momentos de demanda aumentada, como em situações de estresse clínico ou cirúrgico. A IC congestiva, com sinais de congestão pulmonar, é o espectro final das CMP dilatadas de qualquer etiologia em que se inclui a CMC – cenário clínico de prognóstico ruim e elevada mortalidade. A CMC ainda não

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para cardiomiopatia cirrótica

Critérios clínico-laboratoriais
Ausência de sintomas cardiopulmonares em repouso
Baixa reserva cardíaca funcional
Sinais de hiperatividade simpática e do SRAA
Elevação de BNP, pró-BNP e/ou troponina
Critério eletrocardiográfico
Prolongamento do intervalo QT
Critérios ecocardiográficos
Disfunção diastólica
Relação E/A < 1.0
Aumento atrial esquerdo
Tempo de desaceleração > 200 ms
Tempo de relaxamento isovolumétrico > 80 ms
Aumento do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
Hipertrofia ventricular esquerda
Disfunção sistólica
Função ventricular esquerda em repouso menor que 55%
Déficit de contratilidade em situações de sobrecarga (estresse)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; BNP: peptídio natriurético cerebral. (*) Critérios que endossam o diagnóstico de CMC segundo o World Congress of Gastroenterology em Montreal, Canada, 2005.

tem tratamento específico; hoje é feita a mesma abordagem instituída para IC, que inclui restrição de água e sódio, uso de diuréticos, inibidores do SRAA e betabloqueadores.¹⁹

A abordagem da CMC no curso da cirrose hepática ainda é um desafio na prática clínica, pois, quando se faz o diagnóstico de CMP dilatada com franca congestão pulmonar, o prognóstico é reservado. Recentemente, nosso grupo relatou, de forma pioneira, dois casos de pacientes com BNP elevado, Rx sem congestão pulmonar e ECHO com FEVE normal, porém com progressão para SHR refratária aos tratamentos convencionais, em que houve benefício com o uso de dobutamina como terapia de resgate da função renal, com ótima resposta clínica.^{22,23} A idéia central é que a SHR é um marcador de má perfusão sistêmica, e que o débito cardíaco, apesar de na faixa normal do ECHO, está insuficiente para a demanda. O inotrópico, então, promoveria um aumento do débito cardíaco e da perfusão renal. Nos casos publicados houve boa resposta clínica com recuperação da função renal.

Conclusão

O acometimento miocárdico, subdiagnosticado em pacientes cirróticos, e a CMC representam um novo fenótipo clínico. Uma vez compreendidas as repercussões cardiovasculares, o cardiologista deve observar as suas manifestações, sejam sinais de congestão ou de complicações clínicas como SHR, particularmente em situações de estresse clínico ou cirúrgico, estimulando sua avaliação com métodos de cardioimagem e biomarcadores. Falta o entendimento

de como aplicar esse conhecimento, na prática diária, para benefício dos pacientes. São necessários estudos com o objetivo de identificar potenciais tratamentos que alterem a história natural da doença cardíaca nos cirróticos, principalmente na fase assintomática.

Agradecimentos

Ao professor Evandro Tinoco Mesquita pela contribuição e pelo apoio na elaboração deste trabalho.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mocarzel LOC, Rossi MM, Miliosse BM, Lanzieri PG, Gismondi RAC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Pedro Gemal Lanzieri pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Carvalho JR, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JM. Method for estimating the prevalence of chronic hepatitis B and C and cirrhosis of the liver in Brazil, 2008. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(4):691-700.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
4. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953;32(10):1025-33.
5. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013;33(8):1158-65.
6. Møller S, Bendtsen F. Cirrhotic multiorgan syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3209-25.
7. Heidebaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):767-76.
8. Licata A, Novo G, Colomba D, Tuttolomondo A, Galia M, Camma' C. Cardiac involvement in patients with cirrhosis: a focus on clinical features and diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(1):26-36.
9. Barbosa M, Guardado J, Marinho C, Rosa B, Quelhas I, Lourenço A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Isn't stress evaluation always required for the diagnosis? *World J Hepatol*. 2016;8(3):200-6.
10. Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511-7.
11. Horvatits T, Drolz A, Rutter K, Roedl K, Kluge S, Fuhrmann V. Hepatocardiac disorders. *World J Hepatol* 2014; 6(1): 41-54.
12. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):1000.
13. Páll A, Czifra A, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(3):301-10.
14. Mota VG, Markman Filho B. Echocardiography in chronic liver disease: systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):376-85.
15. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):1000.
16. Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2014;34(6):e19-30.
17. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*. 2009;3(1):294-304.
18. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(3):177-86.
19. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):172-6.
20. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11502-21.
21. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2804-11.
22. Mocarzel L, Lanzieri P, Nascimento J, Peixoto C, Ribeiro M, Mesquita E. Hepatorenal syndrome with cirrhotic cardiomyopathy: case report and literature review. *Case Reports Hepatol*. 2015;2015:573513.
23. Mocarzel LO, Bicca J, Jarske L, Oliveira T, Lanzieri P, Gismondi R, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: another case of a successful approach to treatment of hepatorenal syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(3):531-7.