

Interações Cárdio-Hepáticas – da Hipótese dos Humores ao Transplante de Órgãos

Cardiohepatic Interactions – from Humoral Theory to Organ Transplantation

Odilson Marcos Silvestre¹, Fernando Bacal¹, Rafael Oliveira Ximenes², Flair José Carrilho², Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque², Alberto Queiroz Farias²

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Introdução

O coração e o fígado já eram postos em interação recíproca quando se tentava explicar o processo saúde-doença pela hipótese dos humores. Esta sugestão atribuída a Empédocles (490 a. C.) e, posteriormente, aplicada à medicina por Hipócrates (460 a.C.) e Galeno (129 d.C.), apesar de ser desprovida de qualquer embasamento fisiopatológico, sugeria que tais órgãos eram protagonistas do adoecimento ao participarem da produção do sangue e da bile amarela, dois dos quatro humores cujo desequilíbrio estaria intimamente relacionado ao surgimento das doenças. Com o avanço do conhecimento da fisiologia e da fisiopatologia, conseguiu-se definir com maior precisão quão estreita é a relação entre o coração e o fígado.

No presente artigo, discutiremos as interações cardio-hepáticas, subdividindo-as didaticamente nos seguintes itens: (1) repercussões das doenças cardíacas no fígado; (2) efeitos da insuficiência hepática e da hipertensão portal no coração; e (3) doenças com acometimento concomitante do fígado e do coração.

Repercussões das doenças cardíacas no fígado (hepatopatia cardíaca)

O fígado é um órgão sensível às alterações hemodinâmicas. Por sua alta atividade metabólica, recebe em torno de 25% do débito cardíaco, que chega por dois sistemas de vasos sanguíneos: a artéria hepática e a veia porta. A drenagem venosa ocorre pelas veias hepáticas e pela veia cava inferior, que são desprovidas de valvas, de forma que o aumento das pressões de enchimento do coração direito transmite-se diretamente ao fígado. As disfunções circulatórias sistêmicas transmitidas ao fígado determinam duas formas principais de lesão hepática: a hepatite isquêmica e a hepatopatia congestiva ou fígado congestivo (antigamente denominado cirrose cardíaca).

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Hipertensão portal; Insuficiência hepática; Cirrose hepática / complicações.

Correspondência: Odilson Marcos Silvestre •

Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, sala 9117.

CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: odilsonsilvestre@cardiol.br; odilsonsilvestre@yahoo.com.br.

Artigo recebido em 28/01/2014; revisado em 14/02/2014; aceito em 18/02/2014

DOI: 10.5935/abc.20140079

O outrora chamado “fígado de choque”, hoje conhecido como hepatite isquêmica, ocorre em alguns casos de choque cardiogênico. Há alteração predominante das aminotransferases (ALT e AST), com elevação acima de 10 a 20 vezes o limite superior da normalidade¹. Tal hepatite deve ser diferenciada daquelas causadas por medicamentos (muitos deles usados na cardiologia), das hepatites agudas virais e da agudização de hepatites crônicas de diferentes etiologias. Para auxiliar no diagnóstico diferencial, deve ser levado em conta o padrão da curva das aminotransferases, que se elevam algumas horas após a injúria e melhoram com a resolução da disfunção circulatória. Geralmente, há redução dos níveis séricos em 48 a 72 horas após a agressão, com normalização em 10 a 14 dias. Outra característica que auxilia na identificação das hepatites isquêmicas é a elevação acentuada da desidrogenase láctica, que não costuma acontecer em hepatites por outras causas.

A hepatopatia congestiva é mais frequente que a hepatite isquêmica. Estudos com biópsia hepática em candidatos ao implante de dispositivos de assistência ventricular mostram achados compatíveis com cirrose em 34% dos pacientes². A hepatopatia congestiva pode-se manifestar com dor no hipocôndrio direito, sensação de aumento do volume abdominal e saciedade precoce. Em laboratório, nota-se alteração sugestiva de colestase, ou seja, enzimas canaliculares aumentadas, com graus variados de elevação das bilirrubinas. Em torno de 19% dos pacientes ambulatoriais têm elevação desses marcadores. A constatação do aumento das enzimas canaliculares no sangue demonstra maior gravidade da insuficiência cardíaca (IC)³.

Recentemente, com a incorporação de novas tecnologias para o tratamento da IC refratária, a avaliação das repercussões hepáticas ganhou importância. Os marcadores hepáticos denotam o prognóstico em candidatos ao implante de dispositivos de assistência ventricular. O escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), escala numérica de gravidade em curto prazo para doença hepática e de amplo uso mundial no gerenciamento das listas de transplante de fígado, tem surgido como marcador promissor para identificar os melhores candidatos ao tratamento com tais dispositivos.

Efeitos da insuficiência hepática e da hipertensão portal no coração

Alterações circulatórias associadas à cirrose são descritas há mais de 60 anos, quando se observou que pacientes com cirrose alcoólica apresentavam débito cardíaco aumentado, resistência vascular sistêmica diminuída e redução do gradiente arteriovenoso de oxigênio. A queda da resistência vascular

sistêmica leva a um estado de hipovolemia central relativa que, por sua vez, ativa o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ativação desses eixos neuro-humorais e a consequente circulação hiperdinâmica da cirrose podem levar a alterações morfológicas e funcionais cardíacas, especialmente a dilatação das câmaras esquerdas⁴. A chamada cardiomiopatia cirrótica é caracterizada pela presença dos seguintes parâmetros: cirrose, função sistólica alterada no estresse (reserva sistólica diminuída) com função sistólica normal no repouso, alteração da função diastólica e alteração da repolarização evidenciada pelo prolongamento do intervalo QT, na ausência de qualquer outra cardiopatia primária⁵.

Alguns autores sugerem que a cardiomiopatia cirrótica estaria implicada no surgimento de complicações da cirrose como a ascite e a síndrome hepatorenal. Nos casos de peritonite bacteriana espontânea, os pacientes com menor débito cardíaco têm pior prognóstico⁶. No transplante de fígado, a manifestação da cardiomiopatia cirrótica pode estar atrelada à síndrome pós-reperusão. Essa se caracteriza pelo aumento das pressões de enchimento cardíaco com queda do índice cardíaco logo após a reperusão do enxerto hepático. Relata-se uma incidência de pouco mais que 20% da síndrome pós-reperusão, mas não está definida claramente a implicação prognóstica de tal complicação. Até o momento, pode-se dizer que ainda não se conhece o real impacto da cardiomiopatia cirrótica na evolução clínica da cirrose, por não haver definição clara da entidade e dos seus critérios diagnósticos e muito menos estudos prospectivos com avaliação do seu efeito.

A hipertensão portal, geralmente associada à cirrose, pode causar complicações circulatórias pulmonares e, por conseguinte, repercussões tanto nas câmaras cardíacas direitas quanto nas esquerdas. A síndrome ou hipertensão portopulmonar é uma forma de hipertensão arterial pulmonar pré-capilar, cuja prevalência é de 5% entre os cirróticos. É um conhecido fator de pior prognóstico. No perioperatório do transplante hepático, a hipertensão portopulmonar grave está associada à falência do ventrículo direito e taxas de mortalidade de até 100%, sendo um dos fatores de contraindicação ao procedimento cirúrgico. A síndrome hepatopulmonar é importante causa de hipoxemia entre os cirróticos, com prevalência de 20% na lista de transplante do fígado. É caracterizada pela tríade: hipertensão portal, hipoxemia e presença de fístulas intrapulmonares. Dados recentes mostram que nos pacientes cirróticos, o volume do átrio esquerdo acima de 50 ml está associado à presença da síndrome hepatopulmonar.

Doenças com acometimento concomitante do fígado e do coração

O estilo de vida moderno está associado à elevada prevalência da síndrome metabólica, condição associada ao desenvolvimento de esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e da doença coronariana. A presença da NASH é fator de risco independente para a doença aterosclerótica, sendo que, entre os pacientes cirróticos por NASH, há prevalência de 23% de doença aterosclerótica grave das coronárias. Esse dado é relevante na avaliação cardiológica pré-transplante do fígado, onde, nos casos de cirrose por NASH, deve-se considerar o

elevado risco de doença coronariana concomitante e maior risco de eventos cardiovasculares perioperatórios.

Outras doenças sistêmicas podem comprometer fígado e coração por agressão direta aos parênquimas de ambos os órgãos. Em uma série de 32 pacientes com disfunção concomitante de fígado e coração, a realização de biópsia hepática e cardíaca mostrou que nove (28%) pacientes apresentavam a mesma etiologia, sendo as doenças diagnosticadas: hemocromatose, álcool e amiloidose⁷.

A definição da concomitância de doença e da gravidade da insuficiência em cada órgão é importante etapa da estratégia de tratamento. A insuficiência grave de ambos os órgãos tem sido abordada com a realização de transplante duplo (coração e fígado) em alguns centros. Muitas vezes, porém, não é possível definir qual componente é o maior responsável pelas manifestações. A depender da apresentação clínica, é possível o uso de marcadores biológicos na definição do acometimento e da magnitude da doença em um ou outro órgão. Nos casos em que há ascite em pacientes com disfunção cardíaca e hepática, a propedêutica deve ser o instrumento de diferenciação, mas a dosagem sérica do peptídeo natriurético tipo B pode auxiliar na definição da causa da ascite⁸ e, por conseguinte, ajudar a guiar o tratamento.

Conclusão

O conhecimento das interações entre fígado e coração orienta o manejo de diferentes disfunções orgânicas, que, em uma primeira impressão, não estariam relacionadas do ponto de vista etiopatogênico. A avaliação da função hepática é particularmente importante para o tratamento da IC refratária, para as indicações de transplantes e de implante de dispositivos. A avaliação cardiológica pormenorizada, por sua vez, não deve ser esquecida nos casos de síndrome metabólica, esteatohepatite não alcoólica, sem falar da importância fundamental para o transplante de fígado, notadamente pelos efeitos da cardiomiopatia cirrótica no risco cirúrgico e no prognóstico. Ainda, deve-se ter em consideração a possibilidade de uma mesma doença poder causar tanto alterações cardíacas quanto hepáticas.

Sabendo que o fígado e o coração estão afinados, Pablo Neruda, prêmio Nobel de Literatura em 1971, não errou em sua "Ode ao fígado" ao pedir que os dois nobres órgãos continuem trabalhando em harmonia:

"...enquanto o coração sonha e atrai a partitura do bandolim, lá dentro tu filtras e repartes, separas e divides, multiplicas e engraxas, sobes e recolhes os fios e os gramas da vida, os últimos licores... distribuidor de mel e de venenos, regulador de saís, de ti espero justiça. Cumpre! Trabalha! Não detenhas o meu canto".

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silvestre OM, Bacal F, Carrilho FJ, D'Albuquerque LAC, Farias AQ; Redação do manuscrito: Silvestre OM, Ximenes RO, Farias AQ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silvestre OM, Bacal F, Ximenes RO, Carrilho FJ, D'Albuquerque LAC, Farias AQ.

Potencial conflito de interesse

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 tese de Doutorado de Odilson Marcos Silvestre pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med.* 2000;109(2):109-13.
2. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, Glickman JN, Givertz MM, Fang JC. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):59-64.
3. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(2):153-63.
4. Silvestre OM, Bacal F, de Souza Ramos D, Andrade JL, Furtado M, Pugliese V, et al. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):85-91.
5. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(7):539-49. Erratum in *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):1000.
6. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42(2):439-47.
7. Ocel JJ, Edwards WD, Tazelaar HD, Petrovic LM, Edwards BS, Kamath OS. Heart and Liver Disease in 32 Patients Undergoing Biopsy of Both Organs, With Implications for Heart or Liver Transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(4):492-501.
8. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LF, de Campos Mazo DF, Bacal F, et al. Serum b-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: A diagnostic accuracy study. *Hepatology.* 2014;59(3):1043-51.