

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GASTROENTEROLOGIA

DÉBORA MIRANDA COSTA

CARDIOMIOPATIA CIRRÓTICA

VITÓRIA

2013

DÉBORA MIRANDA COSTA

CARDIOMIOPATIA CIRRÓTICA

Monografia apresentada ao Programa de Residência de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria da Penha Zago Gomes.

VITÓRIA

2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por todos os sonhos alcançados.

Aos meus pais e irmãos pelo carinho e incentivo diante dos obstáculos.

Ao Gabriel por seu amor e apoio em todos os momentos.

A Dra Maria da Penha Zago Gomes pelo apoio e incentivo constantes e pela amizade.

“Eu pensava ter dado um grande salto para a frente e percebo que na verdade, apenas ensaiei os tímidos primeiros passos de uma grande marcha”.

Godard

RESUMO

A Cirrose Hepática (CH), devido a circulação hiperdinâmica, está associada a diversas anormalidades cardiovasculares incluindo débito cardíaco elevado em repouso e queda da resistência vascular periférica. Apesar do débito cardíaco elevado em repouso, diante de situações de estresse fisiológico, farmacológico ou cirúrgico, os pacientes com CH podem exibir uma descompensação cardíaca. Essa síndrome foi denominada de Cardiomiopatia Cirrótica e é caracterizada por disfunção sistólica, disfunção diastólica e anormalidades eletrocardiográficas, na ausência de outra doença cardíaca conhecida. Diversos mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da Cardiomiopatia Cirrótica incluindo a sinalização do receptor β -adrenérgico, fluidez da membrana plasmática, endocanabinóides, cinética do cálcio, óxido nítrico e monóxido de carbono. A Cardiomiopatia Cirrótica em geral não é clinicamente detectada na ausência de situações de estresse. Isso ocorre devido a vasodilatação periférica do paciente com CH que reduz a pós-carga ventricular, protegendo o paciente de uma Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) manifesta e tornando o diagnóstico dessa síndrome difícil. Os métodos diagnósticos que podem auxiliar na detecção dessa condição incluem o ecocardiograma com Doppler, capaz de avaliar a complacência diastólica ventricular, o eletrocardiograma, capaz de detectar o prolongamento do intervalo QT e a dosagem dos peptídicos natriuréticos, marcadores sensíveis e úteis de disfunção cardíaca. As conseqüências clínicas da Cardiomiopatia Cirrótica se tornam evidentes diante de situações de estresse como o transplante hepático e colocação de TIPS, quando uma ICC pode se manifestar. A Cardiomiopatia Cirrótica parece também estar envolvida na fisiopatologia da síndrome hepatorenal. Não existe um tratamento específico recomendado para a Cardiomiopatia Cirrótica e os pacientes devem ser manejados com as medidas utilizadas no tratamento da ICC não-cirrótica, com exceção das drogas que ocasionam redução da pré e pós-carga ventricular. O transplante hepático é o único tratamento comprovado e definitivo para a Cardiomiopatia Cirrótica.

ABSTRACT

Liver cirrhosis, due to hyperdynamic circulation, is associated with several cardiovascular abnormalities including increased baseline cardiac output and decreased peripheral vascular resistance. Despite an increased baseline cardiac output in the face of pharmacological, physiological and surgical stresses, cirrhotic patients may exhibit cardiac decompensation. This syndrome was termed Cirrhotic Cardiomyopathy and is characterized by systolic dysfunction, diastolic dysfunction and cardiac electrical abnormalities, in the absence of other known cardiac disease. Several mechanisms are involved in the pathophysiology of Cirrhotic Cardiomyopathy including β -adrenergic receptor signaling, plasma membrane fluidity, endocannabinoids, calcium kinetics, nitric oxide and carbon monoxide. Cirrhotic Cardiomyopathy is not usually clinically detected in the absence of stress situations. This occurs because of peripheral vasodilatation in cirrhotic patients which reduces ventricular afterload preventing the development of overt congestive heart failure and making harder to diagnose this syndrome. Diagnostics methods that can help detecting this condition are echocardiography with doppler, able to evaluate diastolic ventricular compliance, electrocardiogram, able to detect prolonged QT interval and dosage of natriuretic peptide hormones, useful and sensitive markers of cardiac dysfunction. Clinical consequences of Cirrhotic Cardiomyopathy become evident in the face of stressful situations such as hepatic transplant and placement of TIPS, when overt congestive heart failure can manifest. Cirrhotic Cardiomyopathy may also be involved in the pathophysiology of hepatorenal syndrome. No specific treatment can be recommended for Cirrhotic Cardiomyopathy and patients should be managed with measures used in the treatment of non cirrhotic heart failure with exception of drugs that cause reduction of preload and afterload. Hepatic transplant is the only proven and definitive treatment of Cirrhotic Cardiomyopathy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Ilustração esquemática do perfil do fluxo transmitral ao doppler no ecocardiograma.....21
- Figura 2 Representação esquemática da transdução do sinal no receptor β -adrenérgico e da influência de endocanabinóides, óxido nítrico e monóxido de carbono no miócito cardíaco.....26

LISTA DE SIGLAS

AC	Adenilil Ciclase
AE	Átrio Esquerdo
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
Ca ²⁺	Íon Cálcio
CH	Cirroose Hepática
CO	Monóxido de Carbono
CCl4	Tetracloroeto de Carbono
DC	Débito Cardíaco
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
FC	Freqüência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclico
HO	Hemeoxigenase
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Induzível
IR	Insuficiência Renal
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
nNOS	Óxido Nítrico Sintetase Neuronal
PA	Pressão Arterial
QTc	Intervalo QT Corrigido
RVP	Resistência Vascular Periférica
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TIPS	Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VS	Volume Sistólico

SUMÁRIO

1- Introdução.....	10
2- Justificativa.....	13
3- Objetivo.....	14
4- Material e Método.....	15
5- Definição.....	16
5.1- Critérios diagnósticos da Cardiomiopatia Cirrótica.....	16
5.1.1- Disfunção sistólica.....	16
5.1.2- Disfunção diastólica.....	16
5.2- Critérios adicionais.....	17
6- Características clínicas.....	18
6.1- Disfunção sistólica.....	18
6.2- Disfunção diastólica.....	19
6.3- Anormalidades eletrocardiográficas.....	22
7- Fisiopatologia.....	25
7.1- Sinalização do receptor β -adrenérgico.....	25
7.2- Fluidez da membrana plasmática.....	26
7.3- Endocanabinóides.....	27
7.4- Cinética do cálcio.....	28
7.5- Óxido nítrico.....	28
7.6- Monóxido de carbono.....	29
8- Métodos diagnósticos.....	30
9- Conseqüências clínicas.....	32
9.1- Transplante hepático.....	32
9.2- Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular.....	33
9.3- Síndrome hepatorenal.....	34
10- Tratamento.....	36
11- Conclusão.....	39
12- Referências Bibliográficas.....	40

1) INTRODUÇÃO

Vários pesquisadores no passado observaram anormalidades cardiovasculares nos pacientes com cirrose hepática (CH), incluindo débito cardíaco (DC) elevado no repouso e queda da resistência vascular periférica (RVP). Essa síndrome ficou conhecida como a circulação hiperdinâmica da cirrose hepática (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

A CH é sabidamente associada a várias anormalidades cardiovasculares, porém apenas recentemente, após o desenvolvimento de técnicas para medida precisa das variáveis cardiovasculares, foi possível a determinação da extensão dessas anormalidades (LEE, GLENN e LEE, 2007).

O DC é o produto da frequência cardíaca (FC) e do volume sanguíneo expulso a cada contração ou volume sistólico (VS), portanto $DC = FC \times VS$. A pressão arterial (PA) é calculada através do produto entre DC e RVP, portanto $PA = DC \times RVP$. Nos pacientes com CH, como o DC está elevado em repouso, inicialmente presumia-se que a função contrátil do coração estava preservada. Considerando-se esses conceitos, uma elevação na RVP deveria ser capaz de corrigir a hipovolemia secundária à circulação hiperdinâmica, porém os estudos realizados no final dos anos 60 demonstraram que esse conceito não era verdadeiro (LEE, GLENN e LEE, 2007).

Em 1969, Regan e cols estudaram a contratilidade cardíaca em pacientes com doença hepática alcoólica durante a infusão de angiotensina, uma substância produzida pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) capaz de causar vasoconstrição arteriolar sistêmica, levando a elevação da RVP e da pós-carga (LEE, GLENN e LEE, 2007). Após a infusão de angiotensina os pacientes apresentaram elevação dramática da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE). O coração geralmente responde a um aumento do enchimento diastólico com um importante aumento do VS, porém isso não ocorreu nesses pacientes indicando a presença de uma resposta contrátil ventricular anormal. Poucos meses depois Gould e cols, em 1969, estudaram as respostas cardiovasculares em 10 pacientes com CH por álcool antes e durante exercícios físicos. No repouso foi observado

aumento no índice cardíaco e DC em todos os participantes, porém durante o exercício o índice cardíaco diminuiu apesar da elevação na pressão diastólica final do VE representando uma resposta cardíaca anormal (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

Essa resposta cardíaca anormal diante de situações de estresse (farmacológico, fisiológico ou sobrecarga volêmica) foi observada em vários estudos e era atribuída até então a uma cardiomiopatia alcoólica latente ou moderada (LEE, GLENN e LEE, 2007). O conceito de que a disfunção cardíaca da cirrose era causada pelo álcool perdurou por muito tempo. A primeira evidência da origem não-alcoólica da Cardiomiopatia Cirrótica foi o estudo de Caramelo e cols, em 1986, onde, após infusão de solução salina em ratos com CH induzida por tetracloreto de carbono (CCl₄), foi observada queda de 50% no DC apesar de um aumento de 112% na RVP (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

Vários estudos em modelos humanos e animais com CH não-alcoólica demonstraram, de forma similar, um comprometimento da contratilidade cardíaca em resposta ao estresse, evidenciando que a cirrose per se, independente do álcool, está associada a esse tipo peculiar de insuficiência cardíaca (IC) de alto débito. Essa síndrome foi denominada de CARDIOMIOPATIA CIRRÓTICA (MA e LEE, 1996).

A Cardiomiopatia Cirrótica é uma síndrome que ocorre em pacientes com CH caracterizada por DC e contratilidade cardíaca normais ou aumentados em repouso, porém esses parâmetros estão anormais na presença de estresses fisiológicos, farmacológicos ou cirúrgicos. Exemplos desses estresses incluem: comer, exercícios físicos, mudanças de decúbito, alterações de volume intravascular, inserção de shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) e transplante hepático (LEE, GLENN e LEE, 2007).

A significância clínica da Cardiomiopatia Cirrótica pode ser questionada por alguns já que uma IC manifesta geralmente não é encontrada na maioria dos pacientes com CH, porém geralmente ela está presente em uma forma clínica latente ou de leve intensidade. Isso ocorre porque a vasodilatação periférica acentuada encontrada na CH reduz a pós-carga do VE protegendo o paciente de uma IC manifesta. A Cardiomiopatia Cirrótica torna-se clinicamente aparente diante de situações de estresse (MA e LEE, 1996).

2) JUSTIFICATIVA

A Cardiomiopatia Cirrótica é uma síndrome que ocorre em pacientes com cirrose hepática caracterizada por uma resposta cardíaca anormal na presença de situações de estresse cardiovascular, incluindo o transplante hepático e inserção de shunt portossistêmico intra-hepático transjugular, quando o paciente pode apresentar uma insuficiência cardíaca manifesta. É fundamental que todos os médicos estejam atentos para o diagnóstico da Cardiomiopatia Cirrótica para evitar a possibilidade de deterioração cardíaca nessas situações.

3) OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é efetuar uma revisão dos trabalhos atuais e mais importantes sobre a Cardiomiopatia Cirrótica, incluindo fisiopatologia, diagnóstico, manifestações clínicas e tratamento.

4) MATERIAL E MÉTODO

Neste trabalho foi utilizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do Pubmed (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) realizando-se uma busca com o localizador "Cirrhotic Cardiomyopathy". Dessa busca foram encontrados 145 artigos sendo selecionados pela autora preferencialmente os mais recentes, de língua inglesa e de revisão.

5) DEFINIÇÃO

Uma definição precisa da Cardiomiopatia Cirrótica era difícil de ser elaborada devido a variabilidade de sua expressão clínica e incerteza dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes (MILANI e cols, 2007). No Congresso Mundial de Gastroenterologia de 2005, realizado em Montreal – Canadá, um grupo de especialistas reuniu-se para a elaboração de critérios de definição da Cardiomiopatia Cirrótica. Foi considerada essencial a presença de uma disfunção cardíaca crônica em pacientes cirróticos, caracterizada por resposta contrátil inapropriada ao estresse e/ou alteração do relaxamento diastólico com anormalidades eletrocardiográficas, na ausência de outra doença cardíaca conhecida (MOLLER e HENRIKSEN, 2008).

A Cardiomiopatia Cirrótica pode ser diagnosticada através da combinação dos achados do eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma bidimensional e marcadores séricos como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) (WONG, 2009). Os critérios utilizados para a definição da Cardiomiopatia Cirrótica se dividem em critérios diagnósticos e critérios adicionais (MOLLER e HENRIKSEN, 2010):

5.1) Critérios diagnósticos da Cardiomiopatia Cirrótica (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

5.1.1) Disfunção sistólica

Resposta inapropriada do DC diante de exercício físico, desafio volêmico ou estímulo farmacológico.

Fração de ejeção (FE) em repouso < 55%.

5.1.2) Disfunção diastólica

Razão entre a velocidade da onda de enchimento diastólico precoce e tardio E/A < 1 (corrigida pela idade).

Tempo de desaceleração prolongado (>200msec).

Tempo de relaxamento isovolumétrico prolongado (>80msec).

5.2) Critérios adicionais

Anormalidades eletrocardiográficas.

Resposta cronotrópica anormal.

Dissincronia eletromecânica.

Prolongamento do intervalo QT.

Dilatação do átrio esquerdo (AE).

Aumento da massa miocárdica.

Aumento do BNP e pró-BNP.

Aumento da troponina.

6) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Cardiomiopatia Cirrótica em geral não é clinicamente detectada na ausência de situações de estresse. Isso ocorre devido a vasodilatação periférica do paciente com CH que reduz a pós-carga ventricular, protegendo o paciente de uma insuficiência cardíaca congestiva (ICC) manifesta. Diante de situações de estresse a disfunção cardíaca da CH se manifesta através de 3 principais características clínicas: disfunção sistólica, disfunção diastólica e anormalidades eletrocardiográficas (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

6.1) Disfunção sistólica

A função sistólica está relacionada com o potencial do coração em gerar uma PA e DC adequados (MOLLER e cols, 2012). A função ventricular sistólica é determinada por 03 componentes: pré-carga, pós-carga e contratilidade. A pré-carga é determinada pela lei de Frank-Starling, que demonstra que quanto maior a pré-carga, maior o volume diastólico final do ventrículo e maior o estiramento das fibras musculares cardíacas. Esse estiramento se traduz em aumento da força de contração e maior volume sanguíneo ejetado na sístole. A pós-carga representa a resistência que o ventrículo deve superar para ejetar o sangue na circulação sistêmica. Uma pós-carga baixa permite contração das fibras cardíacas mais vigorosa com conseqüente aumento da força de contração. A contratilidade é uma propriedade intrínseca da própria fibra muscular cardíaca (LEE, GLENN e LEE, 2007).

Na CH a disfunção circulatória se expressa como uma falência cardíaca hiperdinâmica. Apesar do DC caracteristicamente aumentado, a disfunção sistólica está incluída na definição da Cardiomiopatia Cirrótica. No repouso as pressões cardíacas são normais na maioria dos pacientes cirróticos em parte por causa da reduzida pós-carga e baixa RVP que protegem a função sistólica (MOLLER e cols, 2012). Estresse farmacológico ou exercícios físicos, entretanto, podem revelar uma disfunção latente de VE nos pacientes cirróticos, evidenciado por um aumento no volume diastólico final e redução na FE do VE (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

A infusão de angiotensina II nos pacientes com CH induz uma resposta cardíaca anormal caracterizada por um aumento de 30% na pós-carga do VE e aumento em duas vezes na pressão da artéria pulmonar ocluída, porém sem alterações no DC (MOLLER e HENRIKSEN, 2010). Após o exercício físico a pressão diastólica final do VE se eleva, mas o aumento esperado no índice sistólico cardíaco e na FE do VE estão ausentes ou subnormais, indicando uma resposta inadequada da reserva ventricular diante da elevação na pressão de enchimento ventricular (MOLLER e HENRIKSEN, 2008).

A redução da função sistólica pode ter impacto no desenvolvimento de complicações, como retenção de sódio e água e formação de ascite, no desenvolvimento de disfunção renal e no prognóstico do paciente (MOLLER e cols, 2012).

6.2) Disfunção diastólica

A disfunção diastólica é outra característica marcante da Cardiomiopatia Cirrótica e algum grau de disfunção diastólica pode ser encontrado em quase metade dos pacientes com CH (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008). Na maioria dos casos a disfunção diastólica é detectável em situações de repouso e precede a disfunção sistólica que tende a se manifestar apenas em condições de estresse (LEE, GLENN e LEE, 2007).

O enchimento diastólico ocorre em duas fases: relaxamento diastólico precoce (ativo) e enchimento diastólico tardio (passivo). A fase precoce baseia-se no grau de relaxamento ventricular, distensão elástica ventricular, gradiente de pressão atrioventricular e características elásticas passivas do átrio e ventrículo esquerdos. A fase tardia depende da força de contração do átrio esquerdo (AE) e da rigidez do VE. A disfunção diastólica ocorre quando as propriedades elásticas passivas do miocárdio estão reduzidas devido ao aumento da massa miocárdica (hipertrofia) ou alterações do colágeno extracelular. Vários estudos demonstraram a presença de enrijecimento e hipertrofia do VE em pacientes cirróticos (LEE, GLENN e LEE, 2007).

O fluxo sanguíneo transmitral está alterado em cerca de metade dos pacientes com CH, com aumento da contribuição atrial para o enchimento diastólico tardio. A disfunção diastólica na CH ocorre devido ao endurecimento da parede miocárdica, provavelmente devido a uma combinação de hipertrofia miocárdica leve, fibrose e edema subendotelial (MOLLER e cols, 2012).

A complacência diastólica ventricular e conseqüentemente a função diastólica podem ser avaliadas através do ecocardiograma com doppler através da medida da velocidade do fluxo sanguíneo do AE para o VE durante as fases precoce (onda E) e tardia (onda A) da diástole e o cálculo da relação E/A (LEE e cols, 2007). A relação E/A é o indicador mais comumente utilizado de disfunção diastólica. Em pessoas normais a onda E é maior que a onda A e o oposto é encontrado quando a função diastólica está comprometida, indicando que a contribuição atrial para o enchimento diastólico se torna mais importante do que o componente precoce da dilatação ventricular devido ao enrijecimento diastólico do ventrículo (POZZI e cols, 1997).

A relação E/A normalmente é maior que 1 ($E/A > 1$), porém vários estudos demonstraram que a relação E/A está reduzida nos pacientes cirróticos evidenciando um comprometimento do relaxamento diastólico com conseqüente redução do enchimento ventricular. Outro parâmetro utilizado para quantificar o grau de disfunção diastólica nos cirróticos é a desaceleração do tempo de enchimento diastólico do VE (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008). O tempo de desaceleração da onda E é um indicador do enrijecimento do VE, o aumento do tempo de desaceleração indica uma redução do relaxamento ventricular devido ao comprometimento da queda da pressão do VE durante a diástole (POZZI e cols, 1997). O perfil do fluxo transmitral ao Doppler no ecocardiograma pode ser observado na figura 1 (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

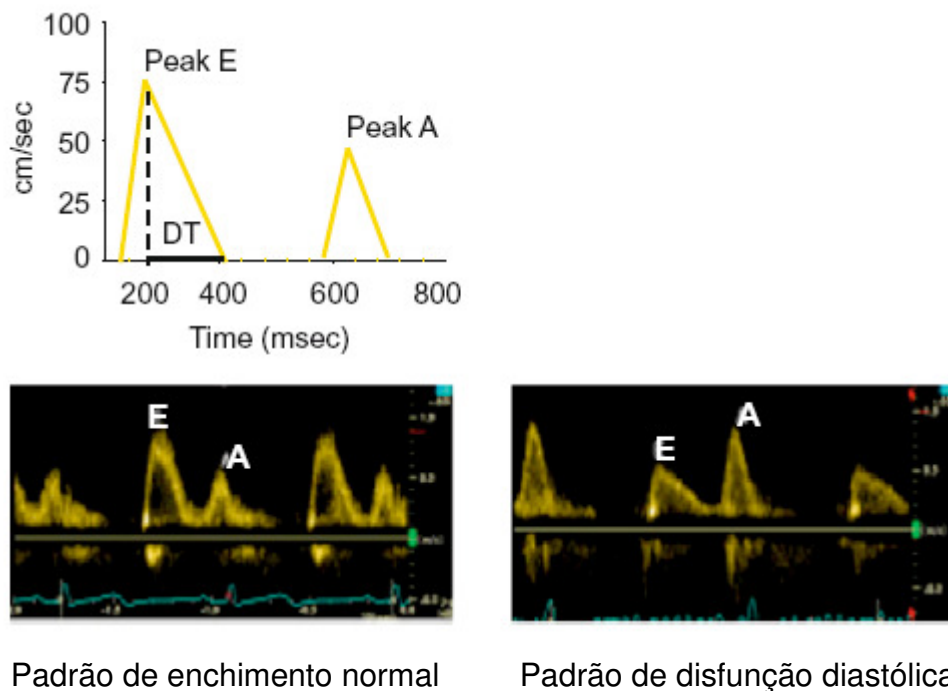


Figura 1 – Ilustração esquemática do perfil do fluxo transmitral ao doppler no ecocardiograma (MOLLER E HENRIKSEN, 2010).

A gravidade da doença hepática possui relação com o grau de disfunção cardíaca. Na presença de ascite a função diastólica pode ser prejudicada diretamente pelo impedimento do relaxamento e expansão ventricular. A ascite tensa causaria um aumento na pressão intratorácica e um abaulamento no diafragma interferindo na expansão diastólica dos ventrículos. Nos pacientes cirróticos com ascite tensa a velocidade da onda A está acentuadamente elevada, a relação E/A acentuadamente reduzida e o tempo de desaceleração da onda E acentuadamente elevado. A realização de paracentese de alívio com reposição de albumina nesses pacientes reduz a velocidade da onda A e aumenta a relação E/A para valores similares aos pacientes com CH sem ascite, porém com valores ainda anormais em relação a pacientes controles saudáveis (POZZI e cols, 1997).

A relação entre gravidade da doença de base e da disfunção cardíaca também pode ser observada com a avaliação dos dados do ecocardiograma com doppler. Uma relação E/A menor que 1 está associada a taxa de mortalidade aumentada durante o primeiro ano após inserção de TIPS e redução da mobilização da ascite. Além disso, a relação E/A baixa parece estar associada a maior necessidade de transplante

hepático ou morte em 5 anos de seguimento. Nesses pacientes a avaliação da função diastólica poderia ajudar a identificar os pacientes com risco elevado de morte. Após o transplante hepático a função diastólica parece melhorar em alguns pacientes, porém os resultados são escassos (MOLLER e cols, 2012).

6.3) Anormalidades eletrocardiográficas

Três anormalidades eletrocardiográficas são encontradas nos pacientes cirróticos de qualquer etiologia: prolongamento do intervalo QT, incapacidade cronotrópica e dissincronia eletromecânica (LEE, GLENN e LEE, 2007).

O intervalo QT no ECG reflete a repolarização ventricular (ZAMBRUNI e cols, 2007). O seu prolongamento é o resultado da repolarização miocárdica anormal e está associado a um risco aumentado de “*torsade de pointes*”, uma taquiarritmia potencialmente letal (LEE, GLENN e LEE, 2007). O prolongamento do intervalo QT é observado em cerca de 30 a 60% dos pacientes cirróticos, piora paralelamente com a gravidade da doença hepática e geralmente melhora após o transplante hepático (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008). A prevalência do prolongamento do intervalo QT em cirróticos é de 25% em pacientes Child A, 51% em pacientes Child B e chega a 60% em pacientes Child C (WONG, 2009).

A duração do intervalo QT normalmente varia com a FC, quanto mais elevada a FC (ou menor o intervalo RR) menor será o intervalo QT e vice versa. Várias tentativas foram feitas para corrigir o intervalo QT para um valor que pode ser esperado para uma FC de 60 batimentos por minuto (ZAMBRUNI e cols, 2007). O intervalo QT deve ser expresso como intervalo QT corrigido de acordo com a FC (QTc) (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

Os pacientes com CH exibem taquicardia com freqüência, especialmente em fases avançadas da doença onde é relatada maior prevalência de prolongamento do intervalo QT. Uma fórmula de correção do intervalo QT específica para uma população deve ser aplicada quando grupos heterogêneos de pacientes são analisados, especialmente os pacientes com CH nos quais fatores de confusão podem afetar a relação QT-RR. Existem várias fórmulas de correção do intervalo

QT, porém a mais adequada para os pacientes cirróticos é a fórmula de Fridericia, onde o intervalo QT corrigido é igual ao intervalo QT dividido pela raiz cúbica do intervalo RR ($QT_c = QT / \sqrt[3]{RR}$) (ZAMBRUNI e cols, 2007).

O intervalo QTc prolongado na CH pode ser considerado um marcador da Cardiomiopatia Cirrótica e pode ter um uso potencial no rastreamento clínico dessa condição (MILANI e cols, 2007). A ocorrência de complicações cardíacas após o transplante hepático e o achado de intervalo QT prolongado em pacientes que faleceram após o transplante sugere que a avaliação do intervalo QT deve ser incluída na avaliação de risco pré-transplante. A avaliação do intervalo QT também é recomendada nos pacientes cirróticos antes e após o início de drogas que podem prolongar a repolarização ventricular como a vasopressina ou eritromicina (ZAMBRUNI e cols, 2007).

O uso de β -bloqueadores não-seletivos demonstrou reduzir o prolongamento do intervalo QT para valores normais nos pacientes com CH, portanto isso poderia representar uma futura indicação do tratamento com β -bloqueadores. Arritmias potencialmente letais, no entanto, são raras nos pacientes com CH e até o momento a presença de prolongamento do intervalo QT não constitui uma indicação para o tratamento com β -bloqueadores (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

A incapacidade cronotrópica observada na cardiomiopatia cirrótica representa a incapacidade do coração de elevar a frequência cardíaca diante de estímulos fisiológicos e farmacológicos (LEE, GLENN e LEE, 2007). A ativação do sistema nervoso simpático através de várias maneiras como manobra de Valsalva, estimulação cutânea com frio e calor, estresse mental, inclinação, exercícios físicos, não provocam uma aceleração apropriada da FC apesar de uma elevação acima do normal nas concentrações séricas de noradrenalina. Essa alteração é encontrada nos pacientes cirróticos por álcool e nos pacientes com cirrose de outras etiologias e é proporcional a gravidade da doença (WONG, 2009).

A outra anormalidade eletrofisiológica encontrada na cardiomiopatia cirrótica é a dissincronia entre a sístole elétrica e mecânica, ou seja, a diferença de tempo entre a sístole observada no ECG e a evidência física/hemodinâmica da sístole (LEE, GLENN e LEE, 2007). Henriksen e cols, em 2002, observaram que o intervalo de tempo rigidamente controlado entre a sístole elétrica (representada pelo intervalo QT) e mecânica (tempo do início do aumento da pressão sistólica até o fechamento da válvula aórtica, medido através da cateterização da artéria pulmonar) era significativamente maior nos pacientes cirróticos com intervalo QTc prolongado. Esses pacientes possuem alterações no acoplamento entre excitação e contração cardíaca com conseqüente comprometimento da associação entre a sístole elétrica e mecânica (HENRIKSEN e cols, 2002).

7) FISIOPATOLOGIA

As alterações cardíacas que caracterizam a Cardiomiopatia Cirrótica dependem de vários mecanismos patogênicos que incluem: sinalização do receptor β -adrenérgico, fluidez da membrana plasmática, endocanabinóides, cinética do cálcio, óxido nítrico (NO) e monóxido de carbono (CO) (ZARDI e cols, 2010).

7.1) Sinalização do receptor β -adrenérgico

O sistema do receptor β -adrenérgico é um dos principais reguladores da contratilidade cardíaca. Uma representação esquemática do caminho de transdução do receptor β -adrenérgico está ilustrado na figura 2 (LEE, GLENN e LEE, 2007). A sinalização através desse sistema promove a ativação da adenililciclase (AC) pela proteína G heterotrimérica, especificamente pela subunidade estimulatória Gs. Essa ativação leva a um aumento do segundo mensageiro adenosina monofosfato cíclico (AMPC), que por sua vez estimula a proteína quinase A a fosforilar várias proteínas intracelulares como os canais de cálcio do tipo L, troponina I, receptores de rianodina, proteína C ligadora da miosina e fosfatase inibitória I que são essenciais para a função cardíaca. Essa fosforilação resulta em um aumento no fluxo intracelular de cálcio e conseqüente contração cardíaca (LEE, GLENN e LEE, 2007).

No coração de ratos cirróticos com ducto biliar ligado foi demonstrado uma série de anormalidades na sinalização dos receptores β -adrenérgicos. As subunidades da proteína G, Gs e Gi2 α estão significativamente reduzidas em número e função. A geração de AMPC também está reduzida nesses animais devido ao comprometimento da atividade da AC, secundária a redução da estimulação da proteína G e também, em parte, a um efeito inibitório da icterícia (LEE, GLENN e LEE, 2007).

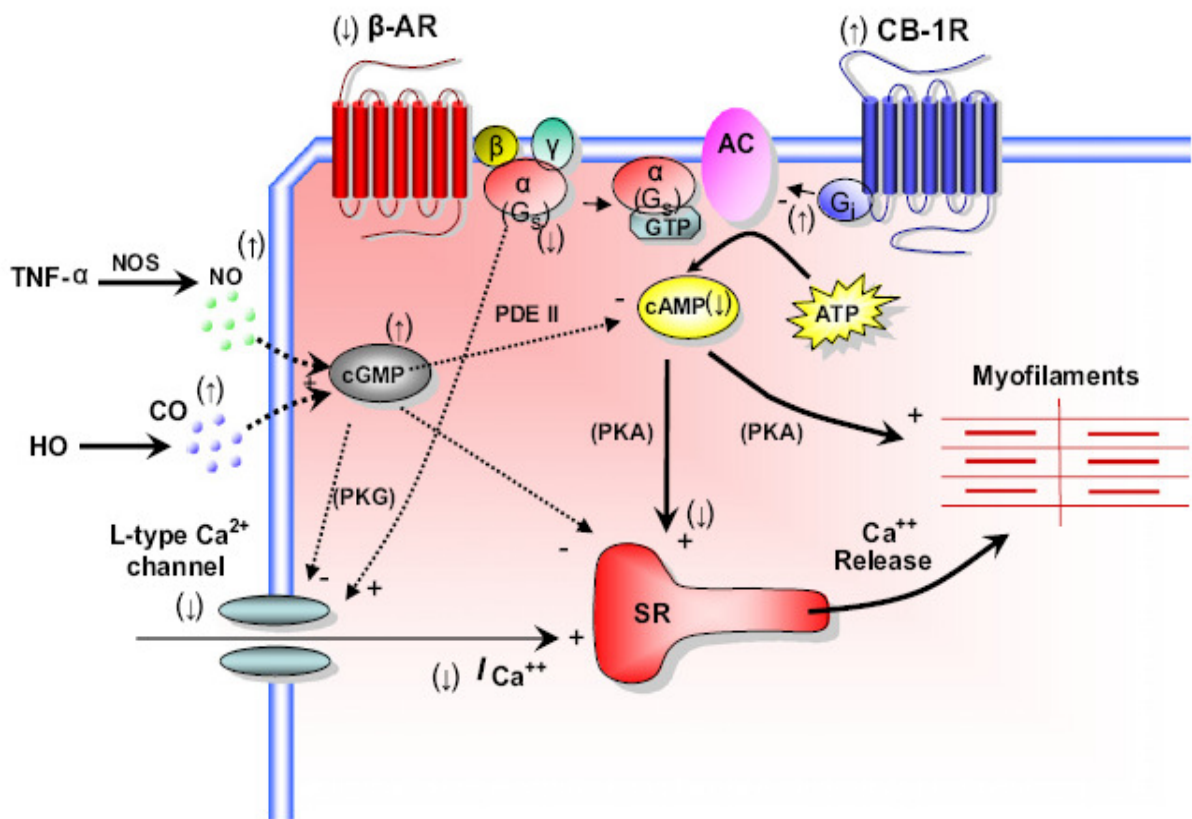


Figura 2- Representação esquemática da transdução do sinal no receptor β -adrenérgico e da influência de endocanabinóides, óxido nítrico e monóxido de carbono no miócito cardíaco (LEE, GLENN e LEE, 2007).

7.2) Fluidez da membrana plasmática.

A fluidez da membrana plasmática permite a movimentação de moléculas de lipídios e proteínas através da bicamada lipídica. Uma membrana com propriedades bioquímicas e biofísicas normais é fundamental para o funcionamento adequado de receptores de membrana, incluindo os receptores β -adrenérgicos. Diversos estudos demonstraram que na CH a fluidez da membrana plasmática está comprometida nas células do coração, eritrócitos, rins e fígado (LEE, GLENN e LEE, 2007). O conteúdo lipídico da membrana está alterado com um aumento do teor de colesterol e conseqüente elevação da razão colesterol/fosfolípido (MOLLER e HENRIKSEN, 2010). Essas alterações promovem uma redução do funcionamento dos receptores β -adrenérgicos através da interferência no acoplamento da proteína G e na produção de AMPc (LEE, GLENN e LEE, 2007). As alterações no conteúdo lipídico

da membrana interferem também no funcionamento dos canais iônicos. Ward e cols, em 1997, detectaram uma redução na densidade da corrente de potássio nos miócitos ventriculares, o que pode contribuir para o prolongamento do intervalo QT (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

7.3) Endocanabinóides.

Além da atividade reduzida de vias estimulatórias (receptor β -adrenérgico) outros mecanismos patogênicos da Cardiomiopatia Cirrótica envolvem a atividade aumentada de vias cardíacas inibitórias como os canabinóides endógenos ou endocanabinóides. Os endocanabinóides podem ser elaborados pelo tecido cardíaco em resposta a estresses como a elevação da FC ou sobrecarga hemodinâmica. Essas substâncias lipídicas são os ligantes endógenos dos receptores canabinóides. Vários tecidos dos mamíferos expressam os receptores canabinóides: CB1- expresso no cérebro e em vários tecidos periféricos incluindo o coração, células endoteliais, células musculares lisas e nervos perivasculares; e CB2- expresso em células do sistema imune (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

Níveis elevados de endocanabinóides como a anandamida foram detectados em pacientes com CH. Essas substâncias exercem um efeito inotrópico negativo, via receptor canabinóide tipo 1 do miocárdio, mediado pela proteína G inibitória (Gi) que inibe a AC. No coração de ratos cirróticos com ducto biliar ligado foi demonstrada uma atividade miocárdica endocanabinóide aumentada, o que contribui para uma resposta contrátil inapropriada a estimulação β -adrenérgica (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008). O bloqueio dos receptores CB1 pode reverter a contratilidade cardíaca alterada. Em estudos com ratos com CH induzida por CCl₄ o uso de antagonistas dos receptores CB1 demonstrou melhora da função contrátil da Cardiomiopatia Cirrótica. Os futuros estudos clínicos devem se concentrar nos benefícios terapêuticos potenciais do antagonismo dos receptores CB1 no tratamento da Cardiomiopatia Cirrótica (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

7.4) Cinética do cálcio.

A estimulação do sistema β -adrenérgico promove a ativação de vários sistemas relacionados ao íon cálcio (Ca^{2+}) que são cruciais para a contração cardíaca. Nos miócitos cardíacos o influxo de Ca^{2+} a partir do extracelular ocorre via canais de cálcio tipo L. Após a sua entrada na célula, o Ca^{2+} é armazenado no retículo sarcoplasmático e, quando liberado, ele promove a interação actina-miosina com conseqüente contração da célula. No cirrótico a alteração da membrana plasmática do cardiomiócito altera o funcionamento dos canais de Ca^{2+} tipo L, comprometendo o influxo do Ca^{2+} e conseqüentemente a resposta contrátil do coração (LEE, GLENN e LEE, 2007).

7.5) Óxido nítrico (NO).

O NO é um vasodilatador sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela ação catalítica da enzima óxido nítrico sintetase (NOS). Existem três isoformas da NOS: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e induzível (iNOS) (LEE, GLENN e LEE, 2007). Os cardiomiócitos expressam principalmente a enzima nNOS e eNOS. A iNOS pode ser expressa pela estimulação de mediadores inflamatórios. O NO produzido pela nNOS e eNOS possui efeito cardioprotetor, através da melhora da perfusão e inibição da apoptose, já o NO produzido pela iNOS possui efeito cardiotóxico, através da supressão da contratilidade miocárdica e indução de apoptose. Alterações no enchimento ventricular induzem um aumento ou redução na síntese cardíaca do NO, modulando a função de canais iônicos e transportadores envolvidos no acoplamento excitação-contração (ZARDI e cols, 2010).

Estudos demonstraram que a CH resulta em níveis elevados de citocinas que levam à indução da enzima iNOS com conseqüente aumento na produção de NO (LEE, GLENN e LEE, 2007). O NO estimularia a guanililciclase a produzir guanosina monofosfato cíclico (GMPc), que por sua vez inibe o fluxo de cálcio intracelular via proteína quinase G ou outros mecanismos (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008). Permanece incerto se os efeitos do NO são mediados pela inibição da atividade da AC ou pela ação do GMPc, porém é demonstrado um conteúdo aumentado de citocinas, TNF- α e GMPc no coração dos ratos cirróticos com ducto biliar ligado,

sugerindo um possível mecanismo de ação do NO na Cardiomiopatia Cirrótica via citocina-iNOS-GMPc (LEE, GLENN e LEE, 2007).

7.6) Monóxido de carbono (CO)

O CO é produzido no organismo pela ação da enzima hemeoxigenase (HO) que catalisa a oxidação do grupo heme em ferro, biliverdina e CO (LEE, GLENN e LEE, 2007). O CO é um gás de meia vida curta, que favorece vasodilatação arterial esplâncnica. A CH pode estimular a produção de CO pela ativação do sistema nervoso simpático, níveis elevados de norepinefrina ou pelos altos níveis de citocinas provenientes do aumento da bacteremia e endotoxemia na veia porta. O CO pode causar a redução da contratilidade cardíaca através da elevação do GMPc e redução do influxo de cálcio na célula miocárdica (ZARDI e cols, 2010). O tratamento com zinco protoporfirina para inibir a HO e reduzir a produção de CO demonstrou melhorar a contratilidade de músculos papilares isolados de ratos cirróticos com ducto biliar ligado. Esse resultado e outros experimentos demonstram uma contribuição da via HO-CO na Cardiomiopatia Cirrótica (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

8) MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da Cardiomiopatia Cirrótica não é feito com freqüência já que os sinais de disfunção cardíaca são sutis nos pacientes com CH. As alterações da Cardiomiopatia Cirrótica podem ser detectadas pelo ecocardiograma bidimensional com doppler ou ventriculografia com radionuclídeo (WONG e cols, 2001).

O ecocardiograma com doppler faz o diagnóstico da disfunção diastólica ao detectar comprometimento do relaxamento do VE, redução da relação E/A e atraso no enchimento diastólico transmitral precoce na CH. Essas alterações são mais pronunciadas nos pacientes cirróticos com ascite (MOLLER e cols, 2012). Vários pacientes com CH possuem alterações cardíacas estruturais. Estudos ecocardiográficos nesses pacientes revelam hipertrofia de VE com espessamento do septo interventricular, alterações consideradas secundárias a sobrecarga hemodinâmica e ativação do sistema neuroendócrino (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008). A angiografia com radionuclídeo é realizada com hemácias marcadas com tecnécio onde podem ser avaliadas as medidas de volume das câmaras cardíacas e fração de ejeção, permitindo avaliação da função sistólica (WONG e cols, 2001).

Mais recentemente os peptídeos natriuréticos como o peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) foram relatados como marcadores sensíveis e úteis de doença cardíaca precoce e fornecem a oportunidade de diagnóstico precoce da disfunção cardíaca. Níveis circulantes elevados de ANP são encontrados em pacientes com doença cardíaca de diversas etiologias. O ANP é sintetizado principalmente no átrio e seus níveis elevados refletem um aumento da pressão atrial associado a IC. O peptídeo natriurético atrial N-terminal (NT-ANP), um produto de clivagem do pró-ANP e forma predominante de circulação do peptídeo, foi relatado como um melhor marcador de disfunção do VE em comparação ao ANP. A sensibilidade do NT-ANP, porém é menor do que o BNP como marcador de disfunção do VE (WONG e cols, 2001).

O BNP é sintetizado pelos miócitos do VE em resposta a sobrecarga de volume ou elevação da pressão diastólica final do VE. A estimulação da produção do BNP pode ser o resultado de um comprometimento da função sistólica e/ou diastólica. Níveis elevados de BNP podem identificar pacientes assintomáticos com disfunção diastólica na ausência de anormalidades sistólicas, fazendo desse marcador uma ferramenta útil no rastreamento de disfunção cardíaca (WONG e cols, 2001).

Os níveis alterados de BNP fornecem informações sobre a função cardíaca anormal nos pacientes com CH e níveis elevados de BNP se correlacionam melhor com disfunção diastólica nesses pacientes. Níveis elevados de BNP na ausência de medicações, especialmente diuréticos, devem sugerir a necessidade de investigação cardíaca adicional enquanto níveis baixos ou normais de BNP possuem excelente valor preditivo negativo. O BNP pode então ser utilizado para identificar os pacientes que podem ser beneficiados com intervenções terapêuticas como o uso de β -bloqueadores ou antagonistas do receptor de angiotensina (WONG e cols, 2001). Níveis circulantes elevados de troponina I, um marcador específico de injúria miocárdica, também são relatados nos pacientes com CH na ausência de outras causas de doenças cardíacas (WONG, 2009).

9) CONSEQÜÊNCIAS CLÍNICAS

9.1) Transplante hepático

O transplante hepático exerce um enorme estresse sobre o coração. Diversas complicações cardíacas podem ocorrer no pós-operatório como síndrome de reperfusão, arritmias, infarto do miocárdio e IC. As alterações hemodinâmicas e metabólicas que ocorrem no intra-operatório e pós-operatório podem explicar essas complicações (LEE, GLENN e LEE, 2007).

No período intra-operatório, a perda de líquidos (hemorragia, perda para o terceiro espaço e formação contínua de líquido ascítico entre outros) e o clampeamento dos grandes vasos contribuem para a redução do retorno venoso e conseqüente redução da pré-carga ventricular. A administração excessiva de fluidos no intra-operatório pode induzir uma sobrecarga ventricular. A contratilidade cardíaca pode ser comprometida por anormalidades metabólicas como acidose, hipocalcemia, hipocalemia e hipotermia. A reperfusão do enxerto pode estar associada a hipercalemia, acidose e a liberação de mediadores depressores do miocárdio, que podem causar bradicardia e hipotensão clinicamente significativa (LEE, GLENN e LEE, 2007).

No período pós-operatório, a restauração da pressão portal normal e da função hepática e os efeitos hipertensivos de alguns imunossupressores utilizados, podem levar a uma elevação importante da RVP, resultando em hipertensão arterial e elevação da pós-carga. A Cardiomiopatia Cirrótica latente ou clinicamente não aparente pode então ser revelada, causando uma falência ventricular esquerda e edema pulmonar. Alguns estudos demonstraram que o edema pulmonar atinge cerca de 12 a 56% dos pacientes no pós-operatório (LEE, GLENN e LEE, 2007). Até o momento não há um método confiável capaz de identificar os pacientes suscetíveis a essas complicações cardíacas (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

Mais de 80% dos pacientes com doença hepática avançada podem apresentar uma disfunção autonômica antes do transplante hepático e apresentam melhora após o transplante. O prolongamento do intervalo QT é corrigido em metade dos pacientes

após o transplante hepático, porém, em uma minoria dos pacientes, o intervalo QT pode piorar após o transplante (MOLLER e HENRIKSEN, 2010). Uma melhora após o transplante hepático é esperada e torna válido o conceito de que a cardiomiopatia é verdadeiramente de origem cirrótica (ZARDI e cols, 2010).

9.2) Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular (TIPS)

A colocação do TIPS pode exercer uma sobrecarga de estresse ao coração do paciente com CH. O TIPS é utilizado atualmente com indicações que variam de ascite refratária a hemorragia digestiva varicosa recorrente. Esse dispositivo promove a descompressão da pressão portal através do redirecionamento do fluxo sanguíneo portal para a circulação venosa sistêmica, resultando em um importante aumento da pré-carga ventricular que pode precipitar uma disfunção cardíaca (LEE, GLENN e LEE, 2007).

Esse redirecionamento do fluxo sanguíneo portal resulta em uma piora do estado hiperdinâmico do paciente; com um aumento adicional do DC, VS e volume diastólico final de VD e VE e redução da RVP. Uma elevação permanente do DC e redução da RVP podem persistir por até um ano após a inserção do TIPS, porém, após cerca de 6 a 12 meses da inserção, o DC e a RVP tendem a normalizar, apesar de um grau inalterado de shunt portossistêmico. A inserção do TIPS pode levar a uma ICC de alto débito, com elevações nas pressões da artéria pulmonar e capilar pulmonar ocluída embora IC clinicamente significativa ocorra em poucos pacientes (MOLLER e HENRIKSEN, 2010).

Apesar de ser claro que a inserção do TIPS pode revelar a contratilidade ventricular comprometida e precipitar IC em uma minoria de pacientes, a real frequência desse evento permanece desconhecida (LEE, GLENN e LEE, 2007).

9.3) Síndrome hepatorenal (SHR)

A SHR é uma forma de insuficiência renal (IR) funcional secundária a intensa vasoconstricção renal que ocorre nos pacientes com cirrose e ascite. Existem 2 tipos de SHR: tipo I e tipo II. A SHR tipo I é caracterizada por IR rapidamente progressiva (clearance de creatinina $<20\text{mL/min}$), geralmente está associada a eventos precipitantes como infecções e hepatite alcoólica e possui sobrevida curta. A SHR tipo II é caracterizada por uma IR moderada e insidiosa (clearance de creatinina $<40\text{mL/min}$) que geralmente ocorre nos pacientes com CH avançada e ascite refratária e possui uma sobrevida um pouco mais longa (LEE, GLENN e LEE, 2007).

A fisiopatologia da SHR não é completamente conhecida, porém os conceitos atuais são baseados na hipótese da vasodilatação arterial periférica. A hipertensão portal na CH ocasiona a vasodilatação do leito arterial esplâncnico, promovendo uma redução da pós-carga cardíaca e induzindo uma elevação compensatória no débito cardíaco e simpático. Com a progressão da doença hepática e hipertensão portal, a vasodilatação arterial periférica e esplâncnica pioram até um ponto que o DC não é capaz de compensar e o resultado final é a hipotensão arterial. Essa redução na pressão arterial é detectada por baroreceptores que promovem um aumento na atividade simpática, SRAA, níveis do hormônio antidiurético e conseqüente retenção de sal e água. A SHR se desenvolve da subseqüente vasoconstricção renal (LEE, GLENN e LEE, 2007).

Como mencionado anteriormente a pressão arterial é resultado do produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica ($PA = DC \times RVP$) e, com a progressão da doença hepática, o DC não consegue mais compensar a hipotensão arterial, ocorrendo queda do DC com adicional queda da PA. A queda do DC é considerada o resultado da Cardiomiopatia Cirrótica subjacente, ocasionando hipoperfusão renal, vasoconstricção arterial renal e subseqüente SHR (LEE, GLENN e LEE, 2007).

Em condições de estresse, quando é necessário um maior DC, a Cardiomiopatia Cirrótica se torna aparente e uma dessas situações é a presença de infecções bacterianas como a peritonite bacteriana espontânea. Em pacientes cirróticos com peritonite bacteriana espontânea foi observado que aqueles que evoluem com SHR

tenham um DC reduzido no momento do diagnóstico da infecção com redução adicional após a resolução da infecção, sugerindo que a incapacidade de atingir um DC adequado na presença de infecções bacterianas contribuiu para redução da pressão de perfusão renal, conseqüentemente contribuindo para o desenvolvimento de SHR (WONG, 2009).

Existem evidências de que a disfunção cardíaca com redução do índice cardíaco precede o surgimento da SHR. O índice cardíaco é calculado com o débito cardíaco dividido pela área de superfície corporal. Ele é utilizado porque o DC aumenta em proporção a área de superfície corporal, portanto possui maior acurácia na comparação de indivíduos com diferentes áreas de superfície corporal (KRAG e cols, 2010).

Em pacientes cirróticos com ascite foi observado que aqueles com baixo índice cardíaco apresentam menor taxa de filtração glomerular e menor sobrevida em 1 ano. Um baixo índice cardíaco parece se desenvolver paralelamente ao comprometimento da função renal nos pacientes cirróticos com ascite e pode exercer um papel importante nesse estágio da doença. As futuras medidas terapêuticas empregadas no tratamento da SHR devem ter como objetivo não apenas a melhora da função renal mas também a preservação de um índice cardíaco adequado (KRAG e cols, 2010).

10) TRATAMENTO

O paciente portador de CH possui uma vasodilatação periférica marcante, o que promove uma redução da pós-carga, com conseqüente “auto-proteção” no desenvolvimento de uma IC manifesta ou grave. Em situações estáveis, na ausência de estresse cardiovascular, a presença de anormalidades subclínicas na função sistólica ou diastólica não requer um tratamento específico. Situações que ocasionam estresse cardiovascular como a inserção de TIPS, sepse e cirurgia podem revelar o comprometimento da função ventricular, transformando uma IC latente em clinicamente aparente. É fundamental que o clínico esteja atento para a possibilidade de deterioração cardíaca nessas situações (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

Quando ocorre o desenvolvimento de uma IC manifesta, as medidas terapêuticas são similares aquelas aplicadas para pacientes com ICC não-cirrótica, porém com algumas ressalvas importantes. As medidas não-farmacológicas aplicadas na ICC não-cirrótica, como o repouso no leito e a suplementação de oxigênio também podem ser utilizadas na Cardiomiopatia Cirrótica. Ao contrário da vasoconstricção periférica dos pacientes não-cirróticos com ICC, a vasodilatação periférica da CH limita as medidas terapêuticas que dependem da redução da pós-carga. Os pacientes cirróticos possuem uma PA baixa e toleram mal as drogas que ocasionam redução da pré ou pós-carga. Os vasodilatadores como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) podem ocasionar uma redução abrupta da PA (LEE, GLENN e LEE, 2007).

Várias drogas cardiovasculares possuem efeito reduzido devido à dessensibilização de receptores na Cardiomiopatia Cirrótica. A dobutamina, um vasodilatador e inotrópico positivo, possui resposta inadequada nos pacientes cirróticos. Os vasodilatadores como o nitroprussiato de sódio que agem como doadores de NO não são eficazes devido à atividade aumentada do NO endógeno com conseqüente dessensibilização (LEE, GLENN e LEE, 2007). Digitálicos e outros glicosídeos cardíacos não são benéficos (ALQAHTANI, FOUAD e LEE, 2008).

O uso aparentemente paradoxal de β -bloqueadores na ICC não-cirrótica é baseado na sua ação protetora contra os efeitos cardioprotóxicos dos altos níveis de catecolaminas circulantes que supera um possível efeito inotrópico negativo agudo do β -bloqueador. Esse mesmo paradigma pode ser aplicado na Cardiomiopatia Cirrótica (LEE, GLENN e LEE, 2007). Os β -bloqueadores são utilizados com frequência nos pacientes cirróticos para reduzir a pressão portal e prevenir hemorragia digestiva alta varicosa. Essas drogas também melhoram a função e contratilidade miocárdica, reduzindo o prolongamento do intervalo QT e se opondo ao “*downregulation*” da densidade dos receptores β -adrenérgicos (ZARDI e cols, 2010).

O uso de antagonistas da aldosterona em pacientes cirróticos pré-ascíticos foi estudado por Pozzi e cols, que observaram que o uso desses medicamentos por 6 meses foi capaz de causar redução significativa na espessura da parede do VE, através da oposição ao efeito fibrótico da aldosterona, e redução no volume diastólico final do VE, através da redução da sobrecarga cardíaca e redução no volume plasmático sanguíneo. Apesar desses resultados a disfunção diastólica manteve-se quase inalterada com esse tratamento. Novos estudos deveriam ser realizados para investigar o efeito sinérgico do uso prolongado de antagonistas da aldosterona em associação aos β -bloqueadores, combinação que pode ter efeito benéfico a longo termo na função cardíaca dos pacientes cirróticos, reduzindo a velocidade de progressão da Cardiomiopatia Cirrótica em associação com os efeitos favoráveis na hemodinâmica esplâncnica (POZZI e cols, 2005).

O transplante hepático é o único tratamento comprovado e definitivo para a Cardiomiopatia Cirrótica (TIMOH e cols, 2011). Apesar do risco potencial de ICC e descompensação no período imediato e a curto prazo após o transplante, a longo prazo a função cardíaca parece melhorar gradativamente (LEE, GLENN e LEE, 2007). Complicações pós-operatórias como edema pulmonar e outras manifestações cardíacas de disfunção diastólica estão presentes em até 25% dos pacientes. O transplante hepático demonstrou corrigir o prolongamento do intervalo QTc e outras alterações cardíacas observadas antes do transplante, até mesmo reduzindo a espessura da parede do VE (TIMOH e cols, 2011).

O transplante hepático representa a cura da cirrose hepática e conseqüentemente das suas complicações incluindo a Cardiomiopatia Cirrótica (ZARDI e cols, 2010).

11) CONCLUSÃO

A Cardiomiopatia Cirrótica é uma síndrome que ocorre nos pacientes com cirrose hepática caracterizada por resposta cardíaca contrátil inapropriada ao estresse, alteração do relaxamento diastólico e anormalidades eletrocardiográficas. Em situações de estresse como o transplante hepático ou inserção de TIPS o paciente pode apresentar uma insuficiência cardíaca manifesta. Essa condição clínica também parece estar envolvida na fisiopatologia da síndrome hepatorenal. Não existe um tratamento específico recomendado para a Cardiomiopatia Cirrótica e os pacientes devem ser manejados com as medidas de suporte utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca não-cirrótica, com exceção das drogas que ocasionam redução da pré e pós-carga ventricular. O transplante hepático é o único tratamento comprovado e definitivo para a Cardiomiopatia Cirrótica. São necessários novos estudos para estratégias terapêuticas medicamentosas específicas para a Cardiomiopatia Cirrótica.

12) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALQAHTANI AS, FOUAD TR, LEE SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Seminars in Liver Disease*. 2008; 28 (1): 59-69.
2. HENRIKSEN JH, FUGLSANG S, BENDTSEN F, CHRISTENSEN E, MOLLER S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2002; 36: 513-520.
3. KRAG A, BENDTSEN F, HENRIKSEN JH, MOLLER S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010; 59 :105-110.
4. LEE RF, GLENN TK, LEE SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007; 21 (1): 125-140.
5. MA Z, LEE SS. Cirrhotic Cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996; 24 (2): 451-459.
6. MILANI A, ZACCARIA R, BOMBARDIERI G, GASBARRINI A, POLA P. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Digestive and Liver Disease*. 2007; 39: 507-515.
7. MOLLER S, HENRIKSEN JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008; 57: 268-278.
8. MOLLER S, HENRIKSEN JH. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of Hepatology*. 2010; 53: 179-190.
9. MOLLER S, HOVE JD, DIXEN U, BENDTSEN F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.089>.
10. POZZI M, CARUGO S, BOARI G, PECCI V, CEGLIA S, MAGGIOLINI S, BOLLA GB, ROFFI L, FAILLA M, GRASSI G, GIANNATTASIO C, MANCIA G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997; 26 (5): 1131-1137.
11. POZZI M, GRASSI G, RATTI L, FAVINI G, DELL'ORO R, REDAELLI E, CALCHERA I, BOARI G, MANCIA G. Cardiac, neuroadrenergic and portal effects of prolonged aldosterone blockade in postviral Child A cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100: 1110-1116.
12. WONG F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology International*. 2009; 3: 294-304.

13. WONG F, SIU S, LIU P, BLENDIS LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clinical Science*. 2001; 101: 621-628.
14. TIMOH T, PROTANO MA, WAGMAN G, BLOOM M, VITTORIO TJ. A perspective on Cirrhotic Cardiomyopathy. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 1649-1653.
15. ZAMBRUNI A, DI MICOLI A, LUBISCO A, DOMENICALI M, TREVISANI F, BERNARDI M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007; 18: 77-82.
16. ZARDI EM, ABATTE A, ZARDI DM, DOBRINA A, MARGIOTTA D, TASSEL BWV, AFELTRA A, SANYAL AJ. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56 (7): 539-549.