

ARTIGO ORIGINAL

Impacto da doença arterial coronária na mortalidade tardia de hepatopatas crônicos em programa de transplante hepático

Impact of the coronary artery disease on the late mortality of chronic liver patients in the liver transplant program

Moacir Fernandes de Godoy¹, Jessica Sanmiguel², Rita de Cássia Martins Alves da Silva³, Marcio Antonio dos Santos⁴, Flavio Correa Pivatelli⁴, Renato Ferreira da Silva⁴

¹Professor Doutor da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP.

²Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP.

³Médica, Doutora da Fundação Faculdade Regional de Medicina-FUNFARME.

⁴Médicos da Fundação Faculdade Regional de Medicina-FUNFARME.

Resumo

Introdução: A doença arterial coronariana apresenta prevalência significativa em portadores de insuficiência hepática avançada e relaciona-se às complicações cardiovasculares e eventos isquêmicos no perioperatório do transplante hepático, aumentando a morbimortalidade e podendo, inclusive, contraindicar o transplante hepático. **Objetivo:** Comparar a mortalidade em longo prazo de pacientes portadores de insuficiência hepática avançada com doença arterial coronariana em relação aos sem doença arterial coronariana e também com relação à realização ou não de angioplastia coronária antes do transplante hepático. **Casuística e Métodos:** Análise de 154 pacientes com mais de 40 anos de idade, que aguardavam na fila de transplante hepático em um serviço de referência e que foram submetidos a cateterismo cardíaco como parte da avaliação pré-operatória. **Resultados:** Dos 154 pacientes submetidos a cateterismo, 40 (26,0%) apresentaram graus variáveis de obstrução coronária (de leve a importante) na avaliação cardiológica preparatória. Do total de casos, 75 chegaram ao transplante hepático, sendo que 13 (17,3%) eram coronariopatas. Houve predomínio de coronariopatia no grupo não transplantado ($p = 0,0183$; Teste Exato de Fisher, bicaudal). A análise comparativa com auxílio de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para livres de óbito mostrou que a melhor taxa de sobrevivência, $53,8 \pm 13,8\%$ ao final de 3418 dias com sobrevida média de 1881,7 dias (IC95% 891,6 a 2871,7 dias), aconteceu no grupo de transplantados do fígado e portadores de Coronariopatia, enquanto que a pior taxa de sobrevivência, $11,7 \pm 10,5\%$ ao final de 2295 dias com sobrevida mediana de 565 dias (IC95% 321 a 995 dias) e sobrevida média de 852,8 dias (IC95% 432,9 a 1272,8 dias), ocorreu no grupo de não transplantados e portadores de coronariopatia. **Conclusão:** Detectou-se que a presença de coronariopatia obstrutiva, independentemente do grau de obstrução presente, não é empecilho à realização de transplante hepático em hepatopatas crônicos uma vez que a melhor taxa de sobrevivência aconteceu justamente no grupo de transplantados do fígado portadores de coronariopatia.

Descritores: Insuficiência Hepática; Transplante de Fígado; Indicadores de Morbimortalidade.

Abstract

Introduction: Coronary artery disease has a significant prevalence in patients with advanced liver failure causing complications related to cardiovascular events and/or myocardial ischemia, increasing morbidity and mortality. The presence of coronary artery disease may also contraindicate liver transplantation. **Objective:** To compare the long-term mortality of patients with advanced liver failure with coronary artery disease compared to those without coronary artery disease. **Patients and Methods:** Analysis of 154 patients over 40 years age, who was waiting in line for liver transplantation in a reference service and who underwent cardiac catheterization as part of pre-operative evaluation. **Results** Of the 154 patient who underwent catheterization, 40 patients (26.0%) had some degree of coronary vessel obstruction. Of the total cases, 75 cases were submitted to liver transplantation and 13 cases (17.3%) had obstructive coronary artery disease. There was a prevalence of coronary artery disease in the non-transplanted group ($p = 0.0183$, Fisher's exact test, two-tailed). A comparative analysis with the aid of Kaplan-Meier curves for survival free of death showed that the best survival rate ($53.8 \pm 13.8\%$ at the end of 3418 days with a mean survival of 1881.7 days (95% CI – 891.6 to 2871.7 days)) occurred in the group of liver transplantation in patients with Coronary disease. The worst survival rate ($11.7 \pm 10.5\%$ at the end of 2295 days with a median survival of 565 days (95% CI – 321 to 995 days) and mean survival of 852.8 days (95% CI - 432.9 to 1272.8 days), occurred in the group of patients non-transplanted and with coronary disease. **Conclusion:** We found that the presence of obstructive coronary artery disease of any degree is no contraindication to performing liver transplantation in patients with advanced chronic liver disease since the best survival rate occurred justly in the group of transplanted patients with obstructive coronary disease.

Descriptors: Hepatic Insufficiency; Liver Transplantation; Indicators of Morbidity and Mortality.

Recebido em 15-04-2015

Aceito em 10-08-2015

Conflito de interesse: Nenhum

Introdução

A mortalidade da insuficiência hepática varia entre 40 e 80% e o transplante de fígado consiste na única alternativa terapêutica capaz de proporcionar ao paciente portador dessa doença uma melhora significativa da sobrevida⁽¹⁾. Em virtude da melhoria das técnicas cirúrgicas, o número de transplantes de fígado realizados no mundo vem aumentando consideravelmente a cada ano, sendo que, no Brasil, foram realizados 1.413 transplantes hepáticos em 2010⁽²⁾. Contudo, ainda há muitos fatores que causam morbidade e mortalidade nos transplantados. Essa morbimortalidade pode ocorrer tanto no curto prazo, causada por fatores como disfunção primária do órgão, complicações cirúrgicas e infecções⁽³⁾, quanto no longo prazo, influenciada por fatores como rejeição crônica, hepatite C crônica, neoplasias e complicações cardiovasculares, sendo esses dois últimos os responsáveis por mais da metade das mortes em longo prazo devido a causas não-hepáticas⁽¹⁾. O grande risco de mortes por complicações cardiovasculares e isquemia no período perioperatório está relacionado à presença de Doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes, sendo a doença cardiovascular a principal causa de morbimortalidade entre pacientes com disfunção terminal de órgãos não cardíacos, tanto antes quanto após o transplante⁽⁴⁾. A doença cardiovascular se constitui em fator de risco para mortalidade, em qualquer tempo após o transplante sugerindo a necessidade de investigação mais intensiva e abordagem das eventuais complicações no seguimento em longo prazo⁽⁵⁾. Constatou-se, em 2011, que 17,6% dos pacientes com mais de 50 anos, portadores de insuficiência hepática, apresentavam DAC significativa, com obstrução maior do que 50% do diâmetro das coronárias, ou seja, maior que 70% de perda da área de fluxo⁽⁶⁾. Esse índice foi equivalente à taxa de 16,2% encontrada em outro estudo que analisou apenas pacientes acima de 50 anos com obstrução coronária grave⁽⁷⁾ e maior do que a prevalência de 7,2% referida por An e cols. em um grupo de 1045 pacientes cirróticos⁽⁸⁾. De acordo com outro estudo, a prevalência de DAC relacionada à hepatopatia avançada foi até maior do que na população em geral⁽⁹⁾. A partir da interpretação desses dados, levando-se em consideração o fato de haver estudos indicando que ocorre aumento na morbidade e mortalidade dos hepatopatas crônicos que apresentam DAC quando são submetidos a transplante de fígado, mesmo quando a doença é tratada antes da realização do transplante⁽¹⁰⁾, podemos entender porque identificar, acompanhar e assistir esses pacientes é extremamente importante para o sucesso do transplante hepático e para a melhoria da qualidade de vida do hepatopata. Este estudo tem como objetivo comparar a mortalidade tardia pós-transplante em pacientes portadores de insuficiência hepática avançada com DAC em relação aos sem DAC esclarecendo, portanto, qual dos grupos é mais suscetível a essa complicação.

Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo histórico para quantificação do impacto da presença ou não de coronariopatia na mortalidade de hepatopatas crônicos em programa de transplante hepático. Foram analisados todos os 154 pacientes portadores de insuficiência hepática crônica, independente de sexo, com

idade maior que 40 anos, submetidos a cateterismo cardíaco como parte da avaliação pré-operatória de transplante hepático. Destes, 79 ainda não tinham sido submetidos a transplante hepático até a data da última avaliação, enquanto que 75 já eram transplantados. Considerou-se como coronariopata o paciente que apresentasse, placa aterosclerótica à cinecoronariografia, independentemente do grau de obstrução resultante, em um ou mais dos três ramos principais (ramo interventricular anterior, ramo circunflexo ou coronária direita) ou então no tronco coronário esquerdo. Os pacientes apresentaram a seguinte distribuição em relação à presença ou não de coronariopatia e ao procedimento clínico ou cirúrgico adotado: A-Sem Coronariopatia e que foram submetidos a transplante [(ICO-TH+); 62 casos]; B-Sem coronariopatia e que não foram submetidos a transplante [(ICO-TH-); 52 casos]; C-Com Coronariopatia, que receberam tratamento para DAC e não foram submetidos a transplante [(ICO+PTCA+TH-); 3 casos]; D-Com Coronariopatia, que receberam tratamento para DAC e foram submetidos a transplante posteriormente [(ICO+PTCA+TH+); 2 casos]; E-Com Coronariopatia, que não receberam tratamento para DAC e foram submetidos a transplante [(ICO+PTCA-TH+); 11 casos]; F-Com Coronariopatia, que não receberam tratamento para DAC e não foram submetidos a transplante posteriormente (ICO+PTCA-TH-; 24 casos). Os dados foram coletados e armazenados em planilha Microsoft Excel®. O seguimento no longo prazo e a ocorrência de óbitos foram analisados com auxílio de curvas atuariais de Kaplan-Meier. Variáveis dicotômicas foram analisadas com auxílio do teste exato de Fisher. Foram considerados significantes valores de $P \leq 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética, na Instituição que estudo foi desenvolvido.

Resultados

Dos 154 pacientes (média de idade $55,6 \pm 10,2$ anos) submetidos a cateterismo, 40 (26,0%) apresentaram algum grau de obstrução coronária na avaliação cardiológica preparatória. Do total de casos, 75 chegaram ao transplante hepático, sendo que 13 (17,3%) eram coronariopatas. Dos 79 restantes que não haviam ainda sido transplantados, 27 (34,2%) eram coronariopatas. Havia, portanto, um predomínio de coronariopatia no grupo não transplantado ($p = 0,0183$; Teste Exato de Fisher, bicaudal). A análise comparativa com auxílio de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para livres de óbito mostrou os seguintes resultados nos quatro grupos principais: a. Sobrevivência livre de óbitos pós-transplante hepático em 13 casos com Coronariopatia (2 foram submetidos à angioplastia coronária antes do transplante hepático)- Figura 1.

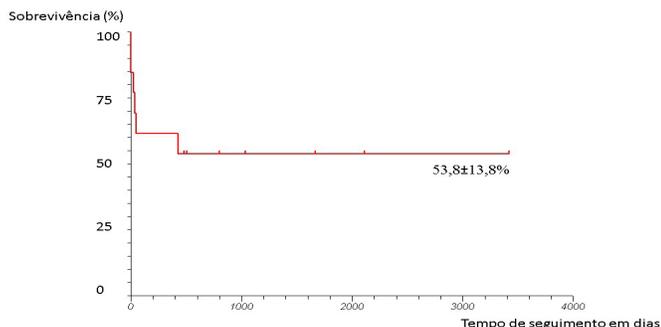


Figura 1. Curva atuarial de sobrevivência (Kaplan-Meier) livre de óbitos pós-transplante hepático em pacientes com coronariopatia.

b. A taxa de sobrevivência foi de $53,8 \pm 13,8\%$ ao final de 3.418 dias, com sobrevida média de 1.881,7 dias (IC 95% - 891,6 a 2.871,7 dias). A Figura 2 ilustra um dos casos submetidos à angioplastia da coronária direita, previamente ao transplante hepático.

ABM_Masc_66a_16/09/2002_Angioplastia com Stent Cypher 3 x 18_Coronária Direita

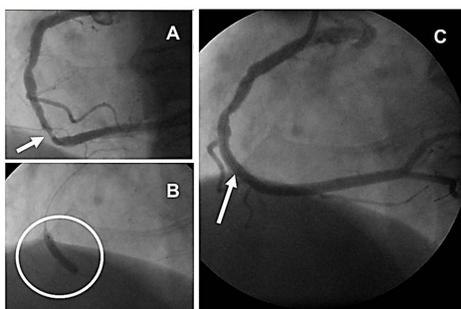


Figura 2. Caso ilustrativo de paciente coronariopata, submetido à angioplastia de coronária direita, previamente à realização do transplante hepático nos instantes pré (A), durante (B) e pós-angioplastia coronária (C).

c. Sobrevivência livre de óbitos pós-transplante hepático em 62 casos sem Coronariopatia. A taxa de sobrevivência foi de $35,5 \pm 6,5\%$ ao final de 4.746 dias, com sobrevida mediana de 432 dias (IC 95% - 67 a 2.172 dias) e sobrevida média de 1.916,7 dias (IC 95% - 1.352,2 a 2.481,1 dias) (Figura 3).

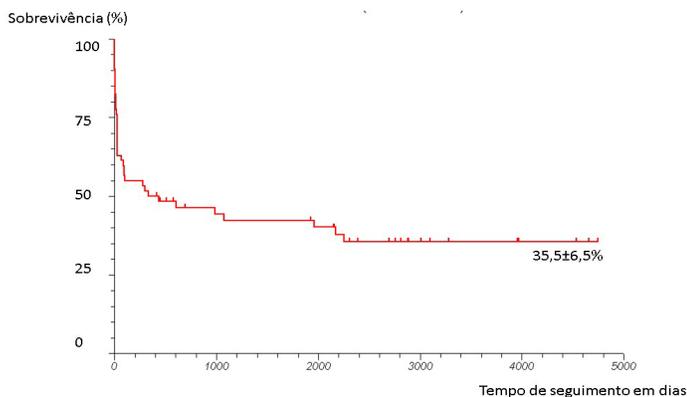


Figura 3. Curva atuarial de sobrevivência (Kaplan-Meier) livre de óbitos pós-transplante hepático em pacientes sem coronariopatia.

d. Sobrevivência livre de óbitos pós-cateterismo cardíaco, em 27 hepatopatas crônicos não transplantados portadores de Coronariopatia (Figura 4).

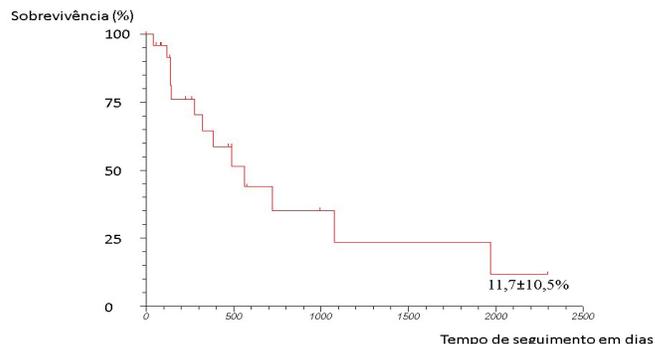


Figura 4. Curva atuarial de sobrevivência (Kaplan-Meier) livre de óbitos em pacientes não transplantados portadores de coronariopatia.

A taxa de sobrevivência foi de $11,7 \pm 10,5\%$ ao final de 2.295 dias, com sobrevida mediana de 565 dias (IC 95% - 321 a 995 dias) e sobrevida média de 852,8 dias (IC 95% - 432,9 a 1.272,8 dias). Chama atenção a sobrevida bastante baixa de hepatopatas crônicos com coronariopatia, quando estes não recebem transplante hepático, sugerindo que, ao contrário do senso comum, doença coronariana não aumenta o risco do transplante hepático, pelo contrário, os coronariopatas que não são submetidos a transplante hepático tem pior sobrevivência. Agregar-se-iam dois fatores de morbi-mortalidade aumentando o risco?

d. Sobrevivência livre de óbitos pós-cateterismo cardíaco, em 52 hepatopatas crônicos não transplantados não portadores de coronariopatia. Constatou-se aqui uma taxa de sobrevivência de $21,9 \pm 11,1\%$ ao final de 3.540 dias, com sobrevida mediana de 478 dias (IC 95% - 220 a 2.791 dias) e sobrevida média de 1.495,5 dias (IC 95% - 1.000,6 a 1.990,3 dias). Isto parece confirmar a afirmação final do parágrafo anterior, ou seja, a não existência de coronariopatia (somente a hepatopatia sem a coronariopatia) permitiu a ocorrência de uma maior sobrevida nesse grupo (mais tempo vivo), em relação ao anterior. e. Análise comparativa da taxa de sobrevivência pós-transplante dos coronariopatas (1) em relação aos não coronariopatas (2). Observa-se não haver diferença significativa apenas levando-se em consideração a presença ou não de coronariopatia de qualquer grau associada (Log-Rank Test $p = 0,5655$). Constatou-se aqui uma taxa de sobrevivência de $53,8 \pm 13,8$ para os coronariopatas (média de 1.881,7 dias) e de $35,5 \pm 6,5\%$ (média de 1.916,7 dias) para os não coronariopatas (Figura 5).

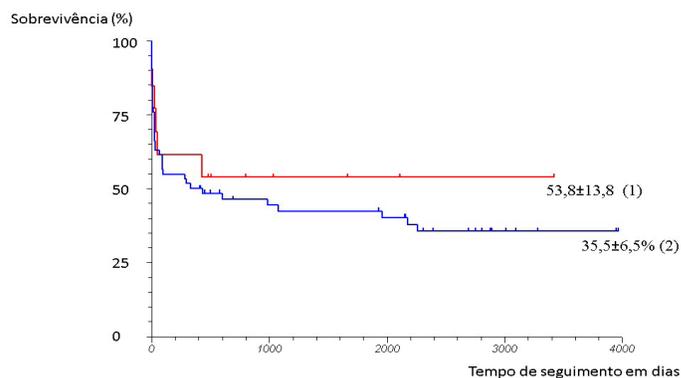


Figura 5. Curva atuarial de sobrevivência (Kaplan-Meier) livre de óbitos em pacientes pós-transplante, portadores (1) ou não (2) de coronariopatia.

Discussão

O presente estudo confirma dados anteriores de nosso grupo, no sentido da presença de uma taxa relativamente alta de coronariopatas (de qualquer grau) em um grupo selecionado de hepatopatas crônicos em programa de transplante. Foi possível também detectar que a presença de coronariopatia obstrutiva não deve contraindicar a realização de transplante hepático, uma vez que houve maior sobrevida quando da associação transplantado e coronariopata comparativamente ao não transplantado e coronariopata. Especula-se que a concomitância de 2 problemas graves, favoreça uma maior mortalidade. Pode ser levantada a hipótese da existência de uma maior cautela para o protocolo de transplante e pós-operatório nos coronariopatas do serviço, já que a DAC é tida como fator de risco. Sendo assim, os pacientes teriam um maior cuidado e acompanhamento ambulatorial, diminuindo o risco de mortalidade. Baseando-se nessa mesma linha de raciocínio, podemos explicar o porquê dos pacientes não coronariopatas que realizaram ou não o transplante hepático terem a mesma sobrevida. Estudos indicam um alto índice de síndrome metabólica pós-transplante (SMTP), que podem aumentar a morbidade desses pacientes, considerando inclusive a presença de afecções cardiovasculares (15,2% dos pacientes com SMPT contra 4,9% dos sem SMPT)⁽¹¹⁾. Além disso, outros fatores de risco podem ocorrer pós-transplante hepático, uma vez que os pacientes voltam aos seus hábitos alimentares, sedentarismo e, às vezes, até etilismo, o que pode não acontecer com os coronariopatas, que podem na verdade se tornar até mais cautelosos pós-transplante. Por outro lado, a não evidência de significativa diferença de sobrevida entre os pacientes não coronariopatas e coronariopatas transplantados não corroboram os resultados de estudos da literatura, os quais evidenciam mortalidade de 26% em três anos nos pacientes com DAC transplantados⁽¹²⁾, apresentando a DAC como um fator de risco significativo para o transplante hepático, aumentando a morbimortalidade, principalmente por afecções cardiovasculares⁽¹⁾. Uma justificativa para diferença de resultados pode residir no fato de que nossos pacientes que apresentavam lesão obstrutiva importante foram submetidos previamente a angioplastia coronária havendo, portanto, redução potencial do risco o que não se deu em outros estudos^(6,8). Pesquisa revisando 386 casos consecutivos de transplante hepático constatou também que a mortalidade permaneceu similar independentemente do grau de coronariopatia obstrutiva concluindo que a realização de transplante hepático em pacientes com doença arterial coronária, não se associa com risco proibitivo de eventos cardíacos e mortalidade, uma vez apropriadamente tratados preoperatoriamente⁽¹³⁾.

Conclusão

Detectou-se que a presença de coronariopatia obstrutiva, independentemente do grau de obstrução existente, não é empecilho à realização de transplante hepático em hepatopatas crônicos, uma vez que a melhor taxa de sobrevivência aconteceu justamente no grupo de transplantados do fígado portadores de coronariopatia.

Referências

1.Haddad L, Cassenote AJ, Andraus W, Martino RB, Ortega Arq. Ciênc. Saúde. 2015 jul-set; 22(1) 27-30

NR, Abe JM, et al. Factors associated with mortality and graft failure in liver transplants: a hierarchical approach. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134874. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0134874>

2.Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO [homepage na Internet]. São Paulo: ABTO [acesso em 2015 Set 1]. Área de População. Área de Profissionais; [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: http://www.abto.org.br/abto/02/portugues/populacao/rbt/anoXVI_n4/index.aspx

3.Au KP, Chan SC, Chok KS, Sharr WW, Dai WC, Sin SL, et al. Clinical factors affecting rejection rates in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(4):367-73.

4.Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*.2012;126(5):617-63.

5.Tovikkai C, Charman SC, Praseedom RK, Ginson AE, Van der Meulen J. Time-varying impact of comorbidities on mortality after liver transplantation: a national cohort study using linked clinical and administrative data. *BMJ Open*. 2015;5(5):e006971. doi:10.1136/bmjopen-2014-006971.

6.Godoy MF, Roveri PO, Santos MA, Pivatelli FC, Silva RCMA, Silva RF. Doença coronária obstrutiva em hepatopatas crônicos que aguardam transplante Hepático. *Arq Bras Cardiol*.2011;96(1):26-30.

7.Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation*.1995;59(6):859-64.

8.An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis a registry-based matched case-control study. *Circulation*. 2014;130(16):1353-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009278.

9.Keeffe BG, Valentine H, Keeffe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplantation candidates. 2001;7(9):755-61.

10.Raval Z, Harinstein ME, Flaherty JD. Role of cardiovascular intervention as a bridge to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10651-7. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10651>

11.Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1996;2(6):426-30.

12.Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011;17(1):15-22. doi: 10.1002/lt.22198.

13.Skaro AI, Gallon LG, Lyuksemburg V, Jay CL, Zhao L, Ladner DP, et al. The impact of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Dec 16. [Epub ahead of print].

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP. Av. Brigadeiro Faria Lima, - 5416 - Vila São Pedro CEP: 15090-000
E-mail:jessicasmiguel@gmail.com