

Universidade Federal Fluminense

Eliane Mendonça Mansur

**Marcadores laboratoriais hepáticos na insuficiência
cardíaca descompensada**

Dissertação de Mestrado do Curso de Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense
Como Requisito Parcial do Grau de Mestre
Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Evandro Tinoco Mesquita

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Claudia Caminha Escosteguy

Niterói

2008

Marcadores laboratoriais Hepáticos na Insuficiência cardíaca descompensada

Eliane Mendonça Mansur

Tese submetida à banca examinadora na Universidade Federal Fluminense do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina. Área de concentração: Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em _____ de _____ de _____

Banca Examinadora

Prof. DR.

Prof. DR.

Prof. DR.

Niterói
2008

FICHA CATALOGRÁFICA

MANSUR, Eliane Mendonça

Marcadores laboratoriais hepáticos na insuficiência cardíaca descompensada /
Eliane Mendonça Mansur – Niterói

Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares – Área de Concentração:
Cardiologia) – Universidade Federal Fluminense, 2008

1. Insuficiência cardíaca. 2. Fígado/enzimologia. 3. Marcadores biológicos.

Agradecimentos

Aos pacientes, pela confiança demonstrada ao aceitar em participar deste estudo.

Aos meus familiares, agradeço pela compreensão, incentivo e colaboração.

Ao Hospital dos Servidores do Estado e ao Serviço de Cardiologia, por proporcionar-me a oportunidade de exercer uma medicina digna.

Ao Dr. Evandro Tinoco Mesquita, pelas discussões científicas e orientações que foram importantes para o desenvolvimento deste estudo.

À Dra. Claudia Caminha Escosteguy, pela sua disponibilidade, orientação e participação decisiva na elaboração desta tese.

Aos médicos do Serviço de Cardiologia, pela convivência, troca de experiências e pela defesa de interesses comuns ao Serviço Público.

Ao Dr. Antonio Alves do Couto, pelas informações importantes para o aprimoramento da minha formação cardiológica, pela amizade e pelas oportunidades profissionais que me proporcionou.

Ao Dr. Marciano de Carvalho, pela generosidade em transmitir os conhecimentos provenientes de sua capacidade diferenciada de raciocínio.

Ao Dr. Adrelírio Rios Gonçalves, pela sensibilidade, competência e exemplo de simplicidade.

À enfermagem, pela colaboração nas dificuldades encontradas no dia-a-dia de trabalho em um hospital Público.

Ao laboratório de Análises Clínicas e Biólogos, pela disponibilidade na realização dos exames.

Sumário

Lista de Tabelas	vi
Lista de Gráficos	vii
Lista de Abreviaturas	viii
Resumo	x
Summary	xi
1. Introdução	1
2. Revisão Bibliográfica	4
2.1 Circulação hepática e mecanismos de injúria hepática	4
2.2 Alterações estruturais hepáticas	5
2.3 Regeneração hepática	7
2.4 Provas laboratoriais de função hepática	7
2.5 Cirrose congestiva	15
2.6 Prognóstico	16
3. Objetivos	18
3.1 Geral	18
3.2 Específicos	18
4. Casuística e métodos	19
4.1 Amostra	19
4.2 Provas laboratoriais da função hepática	19
4.3 Marcadores virais de hepatite	20
4.4 Eletrocardiograma	21
4.5 Ecocardiograma	21
4.6 Ultra-sonografia abdominal	21
4.7 Análise estatística	21
5. Resultados	23
5.1 Características da população	23
5.2 Alterações na distribuição dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	25
5.3 Distribuição dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	25
5.4 Pressão sistólica da admissão e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	26

5.5 Função sistólica do ventrículo esquerdo e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	28
5.6 Função sistólica do ventrículo direito e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	30
5.7 Fibrilação atrial e marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	32
5.8 Relação entre o tempo de diagnóstico da IC e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	34
5.9 Relação entre as bilirrubinas da admissão e da alta hospitalar e reinternação	36
5.10 Relação entre as bilirrubinas da admissão e da alta hospitalar e óbito	40
6. Discussão	45
6.1 Relação dos marcadores de função hepática com a pressão arterial sistólica da admissão	47
6.2 Relação dos marcadores de função hepática com a função do VE	47
6.3 Relação dos marcadores de função hepática com a função de VD	49
6.4 Relação dos marcadores de função hepática com a presença de fibrilação atrial	50
6.5 Relação dos marcadores de função hepática com o tempo de diagnóstico da IC	51
6.6 Relação das bilirrubinas com reinternação e letalidade	51
6.7 Considerações finais	53
7. Conclusões	55
8. Referências Bibliográficas	56

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características clínicas dos 50 pacientes e medicamentos usados da admissão	24
Tabela 2.	Frequência de casos com alterações dos marcadores hepáticos da admissão e da alta.	25
Tabela 3.	Médias com desvios-padrão e medianas dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar	26
Tabela 4.	Pressão sistólica da admissão e marcadores de função hepática da admissão	27
Tabela 5.	Pressão sistólica da admissão e marcadores de função hepática da alta hospitalar	28
Tabela 6.	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e marcadores de função hepática da admissão	29
Tabela 7.	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e marcadores de função hepática da alta	30
Tabela 8.	Disfunção sistólica do ventrículo direito e marcadores de função hepática da admissão	31
Tabela 9.	Disfunção sistólica do ventrículo direito e marcadores de função hepática da alta	32
Tabela 10.	Presença de fibrilação atrial e marcadores de função hepática da admissão	33
Tabela 11.	Presença de fibrilação atrial e marcadores de função hepática da alta hospitalar	34
Tabela 12.	Tempo de diagnóstico da IC e os marcadores de função hepática da admissão	35
Tabela 13.	Tempo de diagnóstico da IC e os marcadores de função hepática da alta hospitalar	36
Tabela 14.	Bilirrubinas da admissão e reinternação em um mês	37
Tabela 15.	Bilirrubinas da alta hospitalar e reinternação em um mês	37
Tabela 16.	Bilirrubinas da admissão e reinternação em três meses	37
Tabela 17.	Bilirrubinas da alta hospitalar e reinternação em três meses	38
Tabela 18.	Modelos de riscos proporcionais de Cox para estudo do risco de óbito em um ano	44

Lista de Gráficos

Figura 1	Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo reinternação em um mês	39
Figura 2	Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo reinternação em três meses	39
Figura 3	Distribuição das bilirrubinas da alta segundo reinternação em um mês	39
Figura 4	Distribuição das bilirrubinas da alta segundo reinternação em três meses	39
Figura 5	Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo óbito na internação	40
Figura 6	Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo óbito em três meses	40
Figura 7	Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo óbito em um ano	40
Figura 8	Distribuição das bilirrubinas da alta hospitalar segundo óbito em três meses	41
Figura 9	Distribuição das bilirrubinas da alta hospitalar segundo óbito em um ano	41
Figura 10	Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier em um ano segundo bilirrubina total à admissão	43
Figura 11	Curvas de sobrevivência segundo bilirrubina total à admissão ajustadas para disfunção ventricular grave e idade	43

Lista das Abreviaturas Utilizadas

ICD	Insuficiência cardíaca descompensada
BT	Bilirrubina total
BD	Bilirrubina direta
IC	Insuficiência cardíaca
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
VD	Ventrículo direito
DC	Débito cardíaco
GGT	Gamaglutamiltransferase
FA	Fosfatase alcalina
ALB	Albumina
TP	Protrombina
<i>INR</i>	<i>International Normalized Ration</i>
COL	Colesterol
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BI	Bilirrubina indireta
PAD	Pressão do átrio direito
PAP	Pressão da artéria pulmonar
IVD	Insuficiência ventricular direita
<i>HDL</i>	<i>High density lipoprotein</i>
<i>LDL</i>	<i>Low density lipoprotein</i>
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
LDH	Desidrogenase láctica
LPS	Lipopolissacarídeos de membrana bacteriana
ECO	Ecocardiograma
VE	Ventrículo Esquerdo
TAP	Tempo e atividade protombina
CT	Colesterol Total
FA	Fibrilação atrial

FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Resumo

O envolvimento hepático na insuficiência cardíaca descompensada (ICD) é um achado comum e embora, freqüentemente, apresente bom prognóstico, pode, em alguns casos, evoluir com quadros mais graves, como hepatite hipóxica ou cirrose congestiva. Este estudo procurou avaliar o perfil dos marcadores laboratoriais de função hepática, na admissão e após compensação do quadro clínico (alta hospitalar) em pacientes internados com ICD em classe funcional IV da New York Heart Association. Procurou também, identificar associações entre os níveis sanguíneos desses marcadores com variáveis clínicas e ecocardiográficas, assim como, com a ocorrência de desfechos como reinternação e letalidade. Foram incluídos 50 pacientes submetidos à avaliação clínica além de eletrocardiograma, testes laboratoriais de função hepática na admissão e alta hospitalar, ecocardiograma, ultra-sonografia abdominal e marcadores virais de hepatite. Observou-se nas alterações laboratoriais hepáticas um predomínio do perfil colestático com importante redução dos níveis séricos, de grande parte dos marcadores, após compensação do quadro clínico. Uma consistente associação das bilirrubinas, tanto da internação quanto da alta hospitalar, foi encontrada com diferentes parâmetros de gravidade da insuficiência cardíaca como: pressão sistólica na admissão, função sistólica do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, presença de fibrilação atrial e tempo de diagnóstico da insuficiência cardíaca. Entre os pacientes que reinternaram no período de três meses, detectou-se concentrações séricas mais elevadas, com significância estatística, na bilirrubina total (BT) e bilirrubina direta (BD) da alta hospitalar ($p=0,01$ para ambas). A análise da letalidade sugeriu associação a médio (três meses) e longo prazo (um ano) com níveis mais elevados das bilirrubinas, encontrando-se significância estatística com a BD da admissão ($p=0,03$) e da alta hospitalar ($p=0,01$) com o óbito no período de três meses. Esse estudo observou uma relação entre a concentração sérica das bilirrubinas, especialmente BT e BD, e os parâmetros de gravidade, morbidade e letalidade, sugerindo para esses marcadores um papel prognóstico na ICD.

Summary

Liver involvement in heart failure (HF) is a frequent finding and usually has no impact on prognosis. In few cases, however, it indeed may progress to hypoxic hepatitis or cardiac cirrhosis. We studied the liver function test (LFT) profile of patients with HF New York Heart Association class IV admitted for compensation of HF drawing these labs at admission and at discharge after clinical improvement. We also tested for associations of LFT with clinical and echocardiographic parameters and with readmissions and cumulative deaths as well. Fifty consecutive patients admitted to our unit were evaluated clinically and with LFT, hepatitis panel, abdominal ultrasound and echocardiogram done both at admission and at discharge. We found that the LFT shows a cholestasis pattern at admission that remarkably improve with the improvement of clinical findings. Serum bilirubins levels correlated consistently either at admission or at discharge with classical parameters for severity of HF as systolic blood pressure at admission, left and right ventricle systolic function by echocardiography, atrial fibrillation and the time elapsed between diagnosis of HF and admission. Higher serum total bilirubin (TB) and direct bilirubin (DB) levels at discharge were significantly associated with readmissions within 3 months since discharge ($p= 0.01$ for both). Higher serum bilirubin levels were also associated with cumulative deaths at 3 months and at 1 year of follow-up but statistically significant association was detected only for admission DB and for discharge DB with cumulative deaths at 3 months of follow up ($p= 0.03$ and $p= 0.01$ respectively). We found an association of serum bilirubin levels, specially TB and DB, with the above parameters for severity and morbidity and with mortality as well. We suggest that these markers may add on the prognostic assessment for HF.

1. Introdução

O estudo da insuficiência cardíaca (IC) e suas conseqüências têm adquirido grande relevância com a sua crescente incidência nos últimos anos. Além disso, apesar de todo avanço proporcionado pelas novas estratégias terapêuticas, consoante com o aumento da sobrevivência demonstrado em diversos estudos,^{1,2} a IC mantém ainda uma mortalidade anual em torno de 30% a 40% em pacientes sintomáticos, em classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA),³ sendo apontada como a principal causa de internação da população idosa.⁴

No Brasil, segundo dados do DATASUS, a IC foi responsável, no ano de 2002, por aproximadamente 4 % de todas as hospitalizações e 31 % das internações provenientes do aparelho circulatório.⁵

A participação das anormalidades hemodinâmicas, da ativação neuro-hormonal, do remodelamento ao lado da ativação inflamatória, fazem da IC uma síndrome clínica sistêmica que impõe a outros órgãos as conseqüências do baixo débito, da hipertensão venosa sistêmica e da baixa saturação de oxigênio (O₂). Esses mecanismos estão geralmente de tal maneira inter-relacionados, que muitas vezes torna-se impossível analisá-los separadamente.⁴⁻⁶⁻⁷

Na descompensação cardíaca a redução do volume sistólico ejetado produz uma queda na perfusão dos diversos órgãos, podendo resultar em isquemia tecidual. Provoca também, um desequilíbrio na homeostase circulatória com conseqüente ativação dos mecanismos neuro-hormonais traduzidos por um aumento na ativação simpática, na estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, na liberação de arginina-vasopressina e endotelina. Esses neuro-hormônios atuam, a princípio, como um mecanismo compensatório para manutenção da pressão arterial (PA) e da perfusão dos tecidos, tornando-se, porém, em longo prazo, agentes de efeitos deletérios como vasoconstrição acentuada, aumento da pós-carga, excessiva retenção hidrossalina, arritmia, além de lesão direta nos miócitos.⁶⁻⁸

As alterações neuro-hormonais associadas às alterações hemodinâmicas do comprometimento do ventrículo direito (VD) são os principais fatores responsáveis pelo aumento da pressão venosa sistêmica, pelo aparecimento do edema periférico e da congestão em diversos órgãos. A capacidade do peptídeo natriurético atrial de alterar a permeabilidade microvascular, permitindo o transporte de fluido e proteína do intravascular para o interstício,

tem sido apontada como um mecanismo importante para o aparecimento da congestão, responsável esta, em parte, pelo prejuízo na difusão de O₂ e nutrientes, para os tecidos.^{7,9,10}

A interação entre o fígado e o coração, bem evidenciada em doenças como cirrose congestiva e miocardiopatia cirrótica, se caracteriza pelo comportamento alternante desses órgãos que se apresentam ora como causa, ora como consequência.¹¹

Particularidades do fígado, como dupla vascularização e capacidade regenerativa celular no adulto, conferem a esse órgão uma grande proteção funcional, sendo necessárias lesões teciduais extensas para que possa ocorrer importante disfunção hepática.¹²

A IC, quando na forma clínica descompensada, torna o fígado um órgão hipoperfundido e congesto, podendo evoluir com hipoxemia, injúria tecidual e comprometimento de suas funções, sendo na maioria dos casos, de pequena intensidade. Por outro lado, a redução do metabolismo hepático da aldosterona e consequente elevação dos seus níveis sanguíneos podem, também, contribuir para a manutenção da acentuada retenção salina.¹³

O envolvimento hepático na IC tornar-se evidente, tanto por sinais físicos como hepatomegalia, icterícia e ascite, quanto por alterações em testes de avaliações morfofuncionais. Devido a sua complexidade estrutural, além de variadas funções como síntese, metabolismo e excreção, a avaliação funcional do fígado, por intermédio de exames laboratoriais, deve ser realizada com um amplo número desses marcadores.¹⁴⁻¹⁵

Desde 1930, quando Jolliffe¹⁶ descreveu as alterações laboratoriais da função hepática na IC, vários estudos têm surgido sobre essa associação, porém, com resultados conflitantes quanto ao padrão e intensidade desses testes. Em diferentes publicações observamos desde leves alterações laboratoriais, até quadros mais graves como hepatite hipóxica.¹⁷⁻¹⁸ As variadas formas de agressão, assim como, sua intensidade e duração podem justificar apresentações clínicas tão diversas.

Face às controvérsias ainda existentes sobre o perfil predominante das alterações laboratoriais hepáticas na IC, bem como sobre a sua participação no prognóstico dessa patologia, procuramos, neste trabalho, avaliar essas alterações, na admissão e observar sua evolução após compensação do quadro clínico, em pacientes internados com IC descompensada, em classe funcional IV da NYHA. Avaliamos também a associação desses

marcadores com diversas variáveis de gravidade da IC, assim como a sua relação com a morbidade e letalidade.

2. Revisão bibliográfica

2.1 Circulação hepática e mecanismos de injúria hepática

O fluxo hepático é, em pessoas saudáveis, em torno de 17% a 25% do débito cardíaco, sendo 70% desse suprimento feito por meio da veia porta e 30% por intermédio da artéria hepática¹¹. Esses vasos chegam ao fígado pelo *porta hepatis* e dividem-se em ramos interlobulares que distribuem, em seguida, o sangue para os sinusóides, de onde flui para a veia centrolobular. As veias centrolobulares formam as sublobulares que dão origem às veias hepáticas. Destas, o sangue é drenado para a veia cava inferior e em seguida para o átrio direito. O fluxo sangüíneo hepático se origina dessa maneira, a partir dos espaços porta fazendo com que os hepatócitos situados próximos a esta região -zona 1 do ácino ou área periférica do lóbulo clássico - recebam sangue mais bem oxigenado, enquanto as zonas 2 e 3 do ácino ou médio-zonais e centrolobulares, respectivamente, tenham progressivamente um menor suprimento de O₂.^{19,20}

Enquanto o sangue venoso porta possui grande quantidade de nutrientes básicos, a artéria hepática é, em condições normais, responsável por mais de 50% do O₂ que é liberado para o fígado.^{7,21}

Na IC a queda do débito cardíaco (DC) é o principal fator responsável pela redução do fluxo hepático.²² Contribui também, para esse processo, a participação do sistema nervoso simpático e principalmente do eixo renina-angiotensina e vasopressina, produzindo vasoconstrição dos vasos esplâncnicos.²³ Essa hipoperfusão hepática é, segundo diversos autores, proporcional à queda do DC.^{22,24,25} Analisando os valores médios do fluxo em pessoas normais e em pacientes com IC, Leite e cols. 1984,²⁴ encontraram nesses últimos, em relação ao grupo controle, uma importante redução da perfusão hepática que era proporcional à queda do DC e da elevação da resistência vascular sistêmica.

Além da hipoperfusão, em pacientes com IC congestiva, a hipoxemia dos hepatócitos pode, também, resultar da elevada pressão do átrio direito (PAD) que é transmitida para o território hepático, acarretando prejuízo no transporte de O₂.^{7,21} Em um estudo com 83 pacientes apresentando hepatopatia congestiva, Myers e cols.²⁶ 2003, demonstraram, por intermédio de cateterismo da veia hepática, que essa transmissão retrógrada da pressão atrial, resultava em elevação da pressão venosa hepática. O gradiente de pressão venosa hepática, como já esperado, encontrava-se normal na grande maioria dos casos.

Outro fator envolvido na agressão hepática da IC é a baixa saturação de O₂, que foi apontada por Mace e cols.²⁷ em 1995, como um dos mecanismos envolvidos na hepatopatia de pacientes com cardiopatia congênita descompensada. Os autores demonstraram que os pacientes congestivos que possuíam hipóxia associada, apresentavam maior frequência e intensidade nas alterações das provas funcionais hepáticas quando comparados com aqueles que possuíam apenas congestão. Relataram ainda, que essas anormalidades laboratoriais foram observadas em pacientes que cursavam com hipoxemia, mesmo na ausência de congestão venosa sistêmica ou DC reduzido.

Em resposta às alterações hemodinâmicas da IC, são desencadeados no fígado, mecanismos adaptativos na tentativa de manter a estabilidade do órgão. Um desses mecanismos, citado em diversas publicações,^{7,23} várias delas experimentais, é a capacidade da artéria hepática de manter constante o fluxo sanguíneo no fígado, na presença de uma queda da P.A ou de uma retração no fluxo da veia porta. Esse processo é mediado pelo aumento da concentração de adenosina, que com sua potente ação vasodilatadora, permite um acréscimo no fluxo da artéria hepática em torno de 20 a 30%, proporcionando também, desta maneira, uma ampliação na oferta de O₂ devido à elevação da quantidade de sangue arterializado. Outra importante ação protetora hepática é uma maior extração de O₂, que pode atingir até 95% em uma única passagem.^{22,28}

Esses mecanismos compensatórios podem justificar, em parte, a baixa incidência de injúria hepática durante episódios de baixo débito. Contudo, se a perfusão sofrer uma queda acentuada, os mecanismos adaptativos não só tornam-se insuficientes para evitar a injúria hepática, como também, no caso de uma acentuada extração de O₂, contribuem para esse processo.^{11,23,28}

2.2 Alterações estruturais hepáticas

O fígado, cronicamente submetido a agressões, além de exposto a eventos isquêmicos agudos, desenvolve alterações estruturais em diferentes estágios que, inicialmente, localizam-se na região centrolobular, podendo em seguida estender-se pelo parênquima hepático. Essas alterações, mesmo em fases avançadas, podem, com o controle do quadro cardíaco, regredir completamente ou em grande parte.²⁹

Macroscopicamente, o fígado, na IC é aumentado de tamanho, com aparência de fígado em *noz moscada*, devido à alternância de zonas vermelhas hemorrágicas (centrolobulares) com

áreas normais amareladas. Observa-se também hiperplasia nodular regenerativa e veias hepáticas proeminentes.^{15,30}

Entre as alterações histológicas hepáticas descritas na IC estão a congestão sinusoidal, fibrose centrolobular e periportal, atrofia celular, necrose centrolobular e periportal, hemorragia e inflamação.²⁶ Trombos biliares também foram descritos em canalículos.²⁹

A **congestão sinusoidal** é consequência da alta pressão venosa hepática que resulta em exudação de fluido rico em proteína para o espaço de Disse (compreendido entre o revestimento sinusoidal e os hepatócitos). Esse edema sinusoidal e pericelular, agravados pela presença de fibrose, prejudicam a difusão de O₂ e nutrientes para os hepatócitos.²¹

A **fibrose hepática** na cardiopatia de longa duração é resultado da congestão passiva crônica e isquemia persistente, chegando a ser encontrada na região centrolobular em até 74% dos casos. A sua extensão não apresenta correlação com a clínica e o grau de comprometimento hemodinâmico²⁶. Lefkwitch e col.³¹ em 1986, em exame pós óbito de 140 pacientes com doença cardíaca ou choque pré-terminal, observaram a presença de espessamento excêntrico ou oclusão da veia central hepática. Essas alterações eram acompanhadas de fibrose peri-venular que estendia-se pelo parênquima lobular. Uma provável explicação para esses achados foi publicada em 1995, em um estudo de Wanless e cols.³² Os autores avaliaram os exames anatomopatológicos de 13 pacientes com IC e observaram que a localização da fibrose hepática era variável e estava não só relacionada com os sítios de obliteração fibrosa do sistema venoso, como também, com o tamanho do vaso envolvido. Constataram em seguida, que essas obliterações eram originadas de trombose organizada. Com esses achados, os autores propuseram que a estase poderia ser um fator desencadeante da trombogênese que, iniciada geralmente nos sinusóides, estendia-se através das grandes veias hepáticas, produzindo trombose local na veia porta e conseqüente necrose e extinção do parênquima.

Com quadros de persistentes descompensação, pode-se observar fibrose com formação nodular e desarranjo estrutural, caracterizando, histologicamente, a cirrose, que na IC pode ser focal, com nódulos menos esféricos e com alterações estruturais menos intensas.¹⁹

A **atrofia celular** na região centrolobular, também decorrente da elevada pressão venosa, é, nos casos crônicos, o principal responsável pelo desaparecimento das células hepáticas e um dos fatores responsáveis pela necrose celular.³³

A **necrose celular** hepática na IC tem como principal fator a hipoxemia. É encontrada mais frequentemente na região centrolobular que, por já receber sangue com menor teor de O₂, apresenta-se mais sensível a qualquer redução nessa oferta⁷. Embora a queda do DC seja sugerida como um fator predominante na fisiopatologia dessa necrose, para alguns autores a associação da congestão venosa é necessária para o desenvolvimento de lesão significativa.^{34,35}

2.3 Regeneração hepática

O fígado após injúria ou perda de massa tecidual, apresenta uma capacidade regenerativa com proliferação das células remanescentes, não apenas na área comprometida, mas em todo o órgão. Participam dessa *hiperplasia compensatória* os fatores de crescimento, fatores de transcrição e seus genes alvos, hormônios e citocinas. A regeneração hepática ocorre inicialmente nas áreas periportais, estendendo-se, progressivamente, até a região centrolobular. A capacidade de proliferação dos hepatócitos, assim como, das células do epitélio biliar, das células de Kupffer e células de Ito permitem a restauração da massa tecidual e a manutenção da atividade funcional.^{19, 36}

2.4 Provas laboratoriais de função hepática

O comprometimento do fígado durante a descompensação cardíaca pode ser refletido em alterações nos testes laboratoriais de função hepática. Nos vários estudos publicados, encontramos muitas controvérsias em relação ao perfil dominante desses testes, que se apresentou, ora com padrão colestático, ora de injúria celular, justificadas, provavelmente, pelas diferentes características da população envolvida, entre elas, a classe funcional, o tempo de início dos sintomas e a presença ou não de eventos isquêmicos agudos. Trabalhos com pacientes com IC crônica demonstraram predomínio colestático,¹⁷ enquanto os casos agudos ou com eventos isquêmicos precipitantes foram acompanhados de elevações mais acentuadas das aminotransferases.³⁵ Os exames que avaliavam a síntese hepática também encontravam-se alterados nessas pesquisas.^{17,35}

Entre os indicadores laboratoriais de função hepática encontramos mais frequentemente a bilirrubina, gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), albumina (ALB), tempo de protrombina (TP), *International Normalized Ration (INR)*, colesterol (COL), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).^{12, 14}

A **bilirrubina** é um pigmento amarelo-alaranjado derivado de 80 a 85% do radical heme da hemoglobina. A forma resultante desse catabolismo denominada de bilirrubina indireta (BI) ou não conjugada, por apresentar discreta solubilidade em água, necessita no plasma, de uma forte ligação com a albumina. No hepatócito a BI conjuga-se principalmente com o ácido glicurônico, originando a chamada bilirrubina direta (BD) ou bilirrubina conjugada¹⁵. Em indivíduos saudáveis, mais de 90% da bilirrubina sérica é indireta. A icterícia, manifestação clínica da hiperbilirrubinemia, é observada quando os níveis séricos atingem valores superiores a duas a três vezes o valor basal normal.³⁷

Na IC, discretos aumentos na concentração sérica da bilirrubina total (BT), geralmente inferiores a 3 mg/dl, são encontrados com frequência, chegando a atingir mais de 70% dos pacientes.⁷ Entretanto, em raros casos, essa bilirrubinemia alcançou valores acima de 20 mg/dl.²⁹ Resultados discordantes, quanto ao predomínio da forma de bilirrubina alterada, foram detectados em diferentes publicações.^{21,38,39,40} Em alguns estudos observou-se alterações principalmente na BD,^{38,39} enquanto em outros o predomínio foi da BI.^{21,40} A redução ou normalização dos níveis séricos desses pigmentos foram alcançados com o controle do quadro cardíaco.⁷

Apesar da icterícia não ser um achado comum na IC, alcançou 17% na série de Sherlock, 1951.²⁹ Sua presença tem sido relacionada com repetidos e prolongados episódios de descompensação cardíaca.¹¹

Ainda hoje, não se pode afirmar que os mecanismos envolvidos na hiperbilirrubinemia da IC estejam definitivamente esclarecidos. Já em 1951, Sherlock²⁹ citou três diferentes causas, entre elas: **1-causa hepatogênica**, relacionada com a alteração na excreção da bile devido ao comprometimento do hepatócito; **2-causa obstrutiva**, resultante da obstrução dos capilares biliares por compressão externa das veias distendidas ou pela presença de trombo biliar. Trombo esse, produto da estase biliar secundária à distorção do canalículo por hemorragia e necrose celular; **3-causa hemolítica**, originada de hemorragia dos tecidos, principalmente o pulmonar. Observa-se nesses casos, excesso de bilirrubina associado a um fígado com dificuldade de excreção.

Alem dessas hipóteses, em 1952, Schalm e col.,⁴⁰ sugeriram que, na IC, os danos funcional e anatômico do parênquima hepático, além de produzirem prejuízo na conjugação

da bilirrubina, com conseqüente retenção da forma indireta, permitiriam também, o retorno de parte da BD para o plasma.

Mais recentemente Dichtl e cols.¹⁷ em 2005 apontaram as citocinas pró-inflamatórias presentes na IC, como outra causa de hiperbilirrubinemia. Os autores sugeriram que essas citocinas, entre elas o fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 beta e interleucina 6, inibiriam a expressão e função dos transportadores hepatobiliares da bilirrubina.

Diversas publicações têm relacionado a bilirrubina com outros fatores de gravidade na IC^{29,38,41}.

Na série de Sherlock,²⁹ 1951, com 51 pacientes com IC, dos quais 34 tinham concentração de bilirrubina elevada, os resultados demonstraram uma relação direta entre os níveis de BT com a extensão da lesão hepática, a pressão de enchimento do átrio direito e a presença de infarto pulmonar. Porém, nenhuma correlação foi evidenciada com o DC e a saturação de O₂. Por outro lado, outros autores, entre eles, Kubo e col.³⁸ em 1987, e Shinagawa e cols.⁴¹ em 2008 estudaram, respectivamente, 133 e 183 pacientes portadores de IC e encontraram uma associação significativa entre os níveis de BT e o DC, assim como, com PAD e da artéria pulmonar.

Os níveis de BT foram também, em 2007, apontados por Shinagawa e cols.⁴², como um importante critério na decisão terapêutica em pacientes com IC crônica descompensada. Os autores sugeriram que elevações nos níveis de BT podem, mesmo na ausência de hipotensão, se comportar como um indicador da necessidade de agentes inotrópicos positivos intravenosos. Constataram que os casos de bilirrubina ≥ 1.2 mg/dl em que esses agentes foram associados, evoluíram com acentuada melhora nos parâmetros clínicos e laboratoriais, em relação aos pacientes que não usaram a droga. Por sua vez, no grupo de pacientes com bilirrubina < 1.2 mg/dl o mesmo resultado não foi observado.

As enzimas colestáticas **FA** e **GGT** são encontradas em diversos tecidos com maior concentração em alguns órgãos, entre eles o fígado. Apresentam elevações dos seus níveis séricos nas colestases e nas injúrias hepato-celulares. As maiores concentrações de FA são observadas durante processos colestáticos.¹⁴

Na IC, em diferentes publicações, elevações nos níveis séricos de FA e GGT atingem até 67 % dos pacientes.^{7,17, 21}

As alterações dessas enzimas na IC têm sido associadas às alterações dos ductos biliares por obstrução mecânica ou isquemia¹⁷. Em 2003, outro mecanismo foi proposto por Cooger e cols.⁴³ Para esses autores, a congestão produz um aumento de pressão nos sinusóides com ruptura de suas células endoteliais e transmissão dessa alta pressão para o hepatócito e suas zônulas de oclusão. Essas últimas sofrem, então, uma solução de continuidade formando uma fistula entre os sinusóides e o canalículo biliar, permitindo assim, um contato direto entre a bile e o sangue sinusoidal.

Outra causa também citada para essas alterações enzimáticas inclui as citocinas pró-inflamatórias, que inibiriam os transportadores hepatobiliares dos sais biliares. Com o acúmulo de bile nos hepatócitos haveria solubilização da membrana plasmática e conseqüente liberação de enzimas colestáticas.¹⁷

Em uma série com 110 pacientes com IC, Lau e cols.⁴⁴ em 2002, encontraram alterações nos níveis de GGT e FA em 41% e 22% dos casos, respectivamente. Uma relação direta também foi demonstrada entre essas enzimas e a gravidade da regurgitação tricúspide, da hipertensão pulmonar e da PAD. Contudo, após uma análise combinada, apenas a gravidade da regurgitação tricúspide foi um fator independente associado com a GGT e a fosfatase alcalina.

Vasconcelos e cols.⁴⁵ em 2007, em um estudo com 50 pacientes com IC, observaram uma relação entre os níveis séricos de GGT e fosfatase alcalina com as diferentes classes funcionais da NYHA.

A **albumina** e o **TP** são considerados importantes testes de síntese hepática^{12,14}.

A albumina é produzida pelo hepatócito e possui uma meia vida em torno de 22 dias.^{12,14} Na IC, a concentração sérica dessa proteína encontra-se reduzida em 30 a 65 % dos pacientes, porém, com níveis freqüentemente superiores a 2,5g/dl⁷. Além de alteração na síntese, a enteropatia perdedora de proteínas e a desnutrição também justificam a hipoalbuminemia observada nesses pacientes.^{30,46}

Níveis de albumina menores que 3,0 gm foram encontrados em 30% dos 175 pacientes com IC direita, estudados por Richman e cols.⁴⁷ em 1961. Desses pacientes $\frac{3}{4}$ encontravam-se entre 2,5 e 2,9 gm. Apenas 50% dos casos retornaram aos níveis normais após mais de um mês de compensação do quadro clínico.

Os fatores de coagulação, com exceção do fator de Von Willebrand e VIIIc, são produzidos pelo fígado e o TP, entre os diferentes testes de coagulação, é o mais freqüentemente usado para controle da função hepática. Esse avalia o sistema extrínseco, onde todos os fatores envolvidos são produzidos pelo fígado.⁴⁸ Na IC, esse exame encontra-se discreta a moderadamente prolongado em até 80% dos pacientes. Apesar da presença no sistema extrínseco de fatores dependentes de vitamina K, na IC não se observa, geralmente, correção do TP após administração dessa substância, sugerindo assim, um comprometimento hepático na síntese dos fatores de coagulação.⁷

Corroborando o que foi dito anteriormente, Richman e cols.⁴⁷ em 1961, evidenciaram redução dos níveis de protrombina em 80% de 111 pacientes com insuficiência ventricular direita (IVD), com poucos casos atingindo valores tão baixos quanto 20% a 30%. A administração de vitamina K não produziu melhora significativa desses índices, o que ocorreu após 2 a 3 semanas de melhora do quadro clínico.

O INR é um outro teste utilizado para avaliação da coagulação. Ele surgiu do desenvolvimento pela Organização Mundial de Saúde de uma preparação de referência internacional de fator tissular, na tentativa de corrigir a grande diferença entre os diversos tipos de tromboplastina tecidual.⁴⁹

Na série de Vasconcellos,⁴⁵ nos 35 pacientes com IC em que o INR foi avaliado, encontrou-se valores médios levemente alterados.

O colesterol é produzido principalmente no fígado por meio da regulação da enzima hidroximetil-glutaril CoA redutase e, combinado com as apolipoproteínas, de síntese também hepática, formam as lipoproteínas. Estas são macromoléculas hidrossolúveis que facilitam o transporte lipídico. As lipoproteínas *high density lipoprotein* (HDL) e *low density lipoprotein* (LDL) têm o colesterol como principal lipídio de sua constituição. É também no fígado que estão localizados grande parte dos receptores de LDL, receptores esses, importantes na regulação dos níveis de colesterol.^{50,51}

Diversas publicações têm demonstrado baixos níveis lipídicos em pacientes com IC.^{52,53,54} Já em 1950, Felder e cols.⁵² investigaram uma série de 135 pacientes com essa patologia, onde 40% das amostras tinham colesterol abaixo de 150 mg/dl.

Entre os fatores relacionados à hipocolesterolemia estariam, nas fases avançadas da IC, a redução na capacidade de síntese hepática, o aumento na ativação neuro-humoral e na

demanda metabólica, o pobre estado nutricional e a caquexia. Recentemente tem sido destacada a possível participação das citocinas inflamatórias, sobretudo o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Segundo essa teoria, as citocinas seriam responsáveis, tanto pela redução na produção hepática de lipoproteínas, como pelo aumento nas atividades dos receptores de LDL.⁵³ Reforçando essa hipótese, Rauchhaus e cols.⁵⁴ em 2003, encontraram, em uma população de 114 pacientes com IC, uma correlação inversa entre a concentração de receptores tipo 1 do TNF α e o colesterol sérico.

As **aminotransferases alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase** são enzimas hepáticas intracelulares, que são liberadas para a circulação periférica em consequência da perda de integridade celular durante injúria e morte dos hepatócitos. A presença pouco significativa da ALT em outros tecidos que não o do fígado, ao contrário da AST, faz dela um marcador mais específico da função hepática.⁵⁵

Na IC crônica, cerca de um terço dos pacientes apresenta discreto aumento das aminotransferases, atingindo em média duas a três vezes o valor normal. Essas alterações são resultantes da congestão e redução do fluxo hepático com consequente hipoxemia.^{7,56}

Dichtl e cols.¹⁷ em 2005, em uma série de 56 pacientes com IC grave, encontraram, respectivamente, 16,7 % e 10 % de alterações nos níveis séricos de AST e ALT, com os valores das medianas mantendo-se dentro dos limites da normalidade.

Essas aminotransferases foram também avaliadas em pacientes com IC em diferentes classes funcionais e apresentaram elevações com significância estatística apenas na classe funcional IV da NYHA. Mesmo assim, essas elevações foram de pequena intensidade.⁴⁵

Em alguns casos, porém, principalmente na vigência de eventos agudos precipitantes, essas enzimas podem, na IC, atingir concentrações séricas tão elevadas que caracterizam um verdadeiro quadro de hepatite.

Essa hepatite definida primariamente como isquêmica foi denominada por alguns autores como hepatite hipóxica.^{18,57,58} A opção por esta última terminologia se baseou no princípio de que a hipoxemia, nem sempre de origem isquêmica, é o substrato fundamental na gênese da injúria hepática.⁵⁸ A hepatite hipóxica é uma entidade considerada pouco freqüente, atingindo porém, em algumas publicações, 21,9 % dos pacientes com redução do DC, internados em unidade coronariana.¹⁸ O seu prognóstico é dependente da patologia de

base e a mortalidade varia entre 25 e 75%.^{34,35,57} Tem como fatores precipitantes eventos que produzem hipóxia celular, entre eles, falência cardíaca, circulatória e respiratória. É caracterizada, na ausência de outras causas de hepatite, por elevação das transaminases de pelo menos 10 a 20 vezes os valores normais superiores^{35,59,60} e associada histologicamente à necrose hepática centrolobular com pouca atividade inflamatória.⁷ O início das alterações enzimáticas ocorre dentro de 2 a 48 horas após o episódio desencadeante,^{11,57,61} evoluindo com rápida redução desses valores em um período de 3 a 14 dias.^{11,28,47,62} Observa-se também, aumento bilirrubina, desidrogenase láctica (LDH) e do tempo de protrombina.^{45,58} As alterações na função renal são um achado freqüente. A tríade - acentuada elevação e rápida normalização das transaminases, profunda queda na atividade de protrombina e alteração na função renal - tem sido proposta como de grande auxílio no diagnóstico diferencial com outras causas de hepatite.⁵⁸

A hepatite hipóxica tem como patologia de base mais freqüente, a doença cardiovascular, ocorrendo, associada a um quadro de IC, segundo alguns autores, em mais de 80% dos casos.^{28,63} A prevalente presença de insuficiência ventricular direita reforça a importância da congestão venosa como fator predisponente na fisiopatologia da injúria hepática. Os mecanismos responsáveis por essa predisposição são ainda discutidos, sendo sugerido, entre eles, a redução crônica da tensão de O₂ nos ramos terminais, a produção de hipertensão portal com alteração do padrão de fluxo e a presença de altas pressões nos hepatócitos, tornando-os mais sensíveis à hipoxemia.^{34,35} A insuficiência ventricular esquerda isolada, devido ao baixo débito, já foi também apontada por alguns autores como causa de hepatite hipóxica.^{28,64}

A hipotensão, com redução do fluxo hepático, é o fator precipitante mais importante na injúria hepática, chegando a ser referida por alguns autores como um mecanismo fundamental na gênese dessa patologia.³⁴ Observa-se nesse caso, na tentativa de manter a oxigenação, um aumento na extração de O₂, levando a uma ampla diferença artério-venosa. Sendo assim, as células hepáticas mais próximas da veia central recebem sangue com baixo teor de O₂ e outros nutrientes, comprometendo, em um determinado nível, a viabilidade celular e evoluindo com necrose centrolobular.⁷

Algumas publicações^{47,57,62,65} descreveram o quadro de hepatite hipóxica em pacientes com IC sem hipotensão documentada, não afastando porém, causas transitórias não diagnosticadas de baixo débito como arritmia cardíaca. Além do mais, a redução dos níveis da pressão arterial sistêmica pode não representar a real queda na perfusão hepática.²⁴

A avaliação do fluxo hepático foi realizada em 2003 por Henrion e cols.⁵⁸ em pacientes com IC aguda e crônica descompensada com e sem hepatite hipóxica. A perfusão hepática encontrava-se reduzida em todos os casos de IC, porém, de forma muito mais acentuada naqueles que cursavam com hepatite hipóxica. Os autores observaram que no grupo de pacientes crônicos, devido à congestão venosa de longa data, um evento precipitante, mesmo que por breve período e muitas vezes sem identificação clínica, pode evoluir com necrose centrolobular hepática. Ao contrário, na falência cardíaca aguda, ficou evidenciado que a queda no fluxo hepático precisa ser muito mais acentuada para que possa causar injúria.

A necessidade da associação de hipotensão ou choque com a congestão venosa para o desenvolvimento da injúria hepática na IC foi demonstrada em alguns artigos^{34,35} Killip e Payne,³⁴ 1960, estudaram pacientes com IC cursando com níveis de AST maiores que 500 unidades. Todos apresentaram hipotensão ou choque e pelo menos um episódio prévio de IVD. Desses indivíduos, os que foram submetidos a estudo anatomopatológico, apresentaram necrose centrolobular. Os autores utilizaram também uma série controle que era constituída de pacientes com IC grave, porém, sem hipotensão ou choque documentado e observaram que nesse grupo não foi encontrada histologicamente, a presença de necrose centrolobular. Concluíram assim, que o aumento da pressão venosa sem a presença de hipotensão seria incapaz de produzir grandes elevações enzimáticas ou grave injúria hepática.

Por outro lado, Seeto e cols.³⁵ 2000, publicaram um relato comparando 31 pacientes com hepatite isquêmica com um grupo controle formado de 31 indivíduos previamente saudáveis, atendidos após um grande trauma. Hipotensão com PA sistólica menor que 75mmHg foi demonstrada, por pelo menos 15 minutos, nas duas populações selecionadas. Constataram que todos os casos com hepatite isquêmica tinham doença cardíaca de base e 94% apresentavam IVD. Como, ao contrário desses, nenhum paciente do grupo controle apresentou injúria hepática, os autores sugeriram que esse resultado reafirmava a importância da congestão na predisposição dos hepatócitos às lesões por hipóxia e que o choque isolado seria insuficiente para desencadear necrose hepato-celular.

Recentemente, diversos autores têm reconhecido que na vigência de uma redução acentuada ou interrupção do fluxo hepático, parte do dano isquêmico ocorre durante a fase de restauração do fluxo, caracterizando o que eles denominam de injúria isquêmica de reperfusão.^{66,67}

Tendo em vista que os sinais de hipoperfusão sistêmica não estão presentes em todos os casos de hepatite hipóxica, torna-se evidente que essa patologia não é causada apenas por injúria isquêmica, mas também por outros diferentes mecanismos.^{58,68}

Entre esses mecanismos, a hipoxemia arterial grave encontrada na exacerbação da falência respiratória crônica foi apontada como fator etiológico da hepatite hipóxica em 11 a 15% dos casos.^{26,63} Não pode, no entanto, ser afastada a co-participação do DC reduzido e da congestão venosa sistêmica observados nos pacientes com cor-pulmonale.^{28,58,68} Sustentando, porém, a importância isolada do quadro respiratório, foram publicados relatos^{69,70} de hepatite por hipoxemia arterial grave, em pacientes obesas, com apnéia do sono, sem comprometimento cardíaco.

Outra causa descrita de hepatite hipóxica é o choque séptico/tóxico, onde apesar do estado de choque, o DC, o fluxo hepático e a oferta de O₂ encontram-se elevados.⁵⁸ Nesses casos, o aumento na demanda de O₂ associado à inabilidade para sua extração e uso adequado são os principais mecanismos envolvidos. As endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias também têm sido implicadas nessa fisiopatologia.⁵⁸

2.5 Cirrose congestiva

É uma entidade considerada pouco comum, atingindo em algumas séries 4 a 20 % dos pacientes com IVD.^{47,52,71} Ocorre principalmente nos quadros prolongados e recorrentes de congestão hepática²¹. Clinicamente se apresenta com IVD, hepatomegalia e ascite refratária e desproporcional ao edema. Laboratorialmente, o líquido ascítico congestivo possui um conteúdo proteico $\geq 2,5$ g/dl e um gradiente de albumina entre o soro e o líquido $\geq 1,1$ g/dl, que é um parâmetro importante no diagnóstico diferencial com ascite de outras etiologias. Níveis mais elevados de LDH e hemácias são também encontrados nesse líquido, por provável extravasamento e hemólise de células vermelhas dos linfáticos. Essas características sugerem síntese hepática ainda preservada e uma alta pressão no sistema venoso. As provas funcionais hepáticas podem manter-se inalteradas e o prognóstico é dependente do quadro cardíaco.^{7,11}

A presença de varizes de esôfago nesse tipo de cirrose tem sido motivo de controvérsia. Alguns autores questionaram a sua existência baseados na ausência, na IC, de gradiente de pressão porto-sistêmica, gradiente esse, necessário para o desenvolvimento desses vasos colaterais. Por outro lado, em 1968, Luna e cols.⁷² analisando em estudo de

necropsia o esôfago de 75 pacientes com IC, encontraram uma incidência de 6,7 % de varizes. Além disso, mais recentemente, em 2005, Kozari e cols.⁷³ relataram um caso de pericardite constrictiva que evoluiu com varizes de esôfago sem apresentar, no cateterismo, gradiente de pressão porto-sistêmica. Os autores sugeriram assim, que altas pressões venosas podem causar varizes esofágicas mesmo na ausência desses gradientes.

2.6 Prognóstico

A importância das provas laboratoriais de função hepática como marcadores prognósticos na IC foi apresentada por alguns autores.^{74,75}

Em 1986, Lee e cols.⁷⁶ avaliaram o valor prognóstico de diversas variáveis clínicas, hemodinâmicas e bioquímicas em 203 pacientes com IC grave. A BT foi apontada como um dos preditores independente de sobrevida, sendo contudo, o sódio sérico, nessa pesquisa, o mais importante marcador prognóstico a longo prazo.

Em estudo semelhante, em 2007, Areosa e cols.⁷⁷ estudaram 330 pacientes em IC, classe funcional II a IV da NYHA, encaminhados para transplante cardíaco. Os autores procuraram avaliar a sobrevida e identificar fatores de pior prognóstico. Na análise univariada a BT encontrava-se entre os marcadores prognósticos com significância estatística, o mesmo não ocorrendo quando foi realizada a análise multivariada.

Em outra pesquisa, em 1995, Batir e cols.⁷⁴ analisaram o valor preditivo de mortalidade de vários testes laboratoriais, em uma população de 552 pacientes com IC crônica estável, em classe funcional de I a IV da NYHA. As provas de função hepática incluindo AST, BT, GGT, FA e urato evidenciaram correlação com a mortalidade, sendo AST e a BT os mais fortes preditores. Pacientes com bilirrubina > 20mmol apresentaram uma sobrevida em três anos de 41%, enquanto aqueles com bilirrubina <20 mmol 68% sobreviveram nesse mesmo período.

Resultados concordantes foram encontrados, em 2007, por Jurkiewicz e cols.⁷⁸ analisando uma série de 127 pacientes hipertensos com IC crônica, em classe funcional II a IV da NYHA. Nessa pesquisa, os casos foram estratificados em dois grupos considerando níveis elevados ou não de BT. Os resultados evidenciaram uma frequência significativamente maior de morte, reinternação e necessidade de transplante de urgência nos pacientes com bilirrubina acima dos limites da normalidade.

Os baixos níveis de colesterol têm sido também relacionados por vários autores com a piora na sobrevida da IC.^{53,54,79,80} Em 2005, Fonarow e col.⁸¹ revisando esses estudos prévios, constataram que pacientes com falência cardíaca e níveis de colesterol total \leq 190 a 200 mg/dl possuíam 1.5 a 3 vezes maior risco de morte do que aqueles com concentrações mais altas. Os índices de massa corporal e outros indicadores de desnutrição não interferiram nesses achados, demonstrando que a caquexia isolada não justificava tais resultados.

Entre esses estudos estão o de Horwich e cols.,⁵³ em 2002, e o de Rauchhaus e cols.,⁵⁴ em 2003, que avaliando, respectivamente, 1134 e 114 pacientes com IC, observaram que independente da etiologia da disfunção cardíaca, a redução nas concentrações de colesterol total (CT) e LDL, estavam associadas com menor sobrevida. Além disso, após análises multivariadas, o baixo nível de CT foi considerado o melhor preditor de mortalidade.

Esses achados podem, a princípio, parecerem contraditórios, uma vez que os lipídios têm importante participação na gênese da coronariopatia, que é considerada uma das principais causas de IC.⁸¹

Em acordo com esse questionamento, alguns trabalhos,^{79,80} ao contrário dos anteriores, demonstraram que os baixos teores lipídicos foram preditores de mortalidade apenas nos casos não isquêmicos, chegando em um deles⁷⁹ observar-se menor sobrevida nos coronariopatas quando a concentração de colesterol estava mais elevada.

Na tentativa de explicar esse envolvimento lipídico na sobrevida de pacientes com IC, foi sugerido que a congestão venosa sistêmica produziria alteração na permeabilidade intestinal, permitindo uma translocação bacteriana e de endotoxinas para a circulação sistêmica. Essa translocação acarretaria em uma elevação plasmática das lipopolissacarídeos de membrana bacteriana (LPS), que agem como um indutor na liberação de citocinas inflamatórias como o TNF $-\alpha$. O papel protetor das lipoproteínas se deve, nesses casos, à sua ligação com essas LPS e conseqüente inibição no seu estímulo inflamatório. Observa-se assim, que de forma indireta, as lipoproteínas reduziriam os níveis TNF $-\alpha$, minimizando assim, o seu já conhecido efeito inotrópico negativo, como também, a sua participação na apoptose miocárdica e na progressão da doença.⁸²

Restam, contudo, esclarecimentos definitivos sobre a participação da hipocolesterolemia na IC. Outras pesquisas tornam-se necessárias para melhor avaliação dessas questões.⁸¹

3. Objetivos

3.1 Geral

Descrever o perfil dos marcadores laboratoriais de função hepática em pacientes internados com IC em classe funcional IV da NYHA na admissão e avaliar sua evolução com a compensação do quadro clínico (alta hospitalar).

3.2 Específicos

- 1) Identificar possíveis associações entre os níveis sanguíneos dos marcadores de função hepática e variáveis clínicas e ecocardiográficas.

- 2) Identificar possíveis associações entre os níveis sanguíneos dos marcadores de função hepática e a ocorrência de desfechos como reinternação em um e três meses, óbito hospitalar e letalidade em três meses e um ano.

4. Casuística e métodos

4.1 Amostra

A população deste estudo compreendeu 50 pacientes com IC, em classe funcional IV da NYHA, avaliados com os critérios de Boston e internados em um hospital terciário (Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro), no período de julho de 2003 a dezembro 2006. O protocolo de investigação foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desse hospital. Os pacientes foram informados sobre os procedimentos de investigação e incluídos na pesquisa após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

O critério de inclusão no estudo foi: pacientes internados com o diagnóstico de IC em classe funcional IV da NYHA de qualquer etiologia.

Os critérios de exclusão envolveram a presença de choque cardiogênico, síndrome isquêmica aguda na admissão e história prévia de hepatopatia.

A população incluída foi submetida ao protocolo de estudo, que consistia de avaliação clínica com anamnese e exame clínico, testes laboratoriais da função hepática na admissão e alta, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), ecocardiograma uni e bidimensional com doppler colorido (ECO). Foram realizados marcadores virais de hepatite e ultra-sonografia abdominal em todos os casos, com o objetivo de pesquisar outras causas para as alterações funcionais hepáticas.

Na avaliação da história prévia de consumo abusivo de álcool, considerou-se como tal, uma ingestão diária de álcool puro superior a 20 g para mulher e 40 g para homem (doses compatíveis com o desenvolvimento de doença hepática).

4.2 Provas laboratoriais da função hepática

As amostras de sangue foram coletadas, após jejum de 12 horas, nas primeiras 24 horas da admissão e na alta hospitalar. Os exames de bioquímica foram realizados no equipamento Vitros 950 da Johnson e Johnson[®] com metodologia Química Seca. Os testes de coagulação foram processados no aparelho STA Compact da Diagnostica Stago[®].

Entre as provas funcionais hepáticas estavam incluídas: BT, BD, BI (método Defilina, BCG), FA (método Nitrofenol ,AMP), GGT (método Glicilalícinia), AST (método

Piruvato oxidase), ALT (método Oxidação do NADH), colesterol (método Peroxidase), Albumina(Bromocresol), Tempo e Atividade da Protrombina(TAP) (teste Quick).

Os valores laboratoriais de referência das provas funcionais hepáticas de acordo com seus respectivos métodos considerados foram os seguintes:

BT	Até 1,3 mg/dl
BD	Até 0,2 mg/dl
BI	Até 1,1 mg/dl
AST	Homem: 17U/l a 59 U/l Mulher: 14U/l a 36 U/l
ALT	Homem: 21U/l a 72 U/l Mulher: 9U/l a 52 U/l
FA	38U/l a 126 UI/l
GGT	Homem: 15U/l a 73 U/l Mulher: 12U/l a 43 U/l
Albumina	3,5g/l a 5,0 g/dl
Colesterol	Até 200 mg/dl
TAP	70%
INR	0,9 a 1,2

4.3 Marcadores virais de hepatite

As amostras de sangue foram colhidas e encaminhadas para o laboratório onde foram pesquisados: marcadores para hepatite A - IgG e IgM (HAV IgG e HAV IgM); marcadores para hepatite B - HBs Ag, anti-HBs, anti-Hb core IgG, anti-Hb core IgM, Hbe Ag e anti-Hbe; marcadores para hepatite C (HCV).

Foi utilizada a técnica de micropartículas (meia) para a determinação qualitativa de anticorpos para o vírus de hepatite A, hepatite B e hepatite C no equipamento AXSym System da Abbot.[®]

4.4 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado na admissão, em repouso, com um aparelho Hewlett Packard,[®] sendo avaliado o ritmo e a presença ou não de alterações isquêmicas agudas.

4.5 Ecocardiograma

Os pacientes realizaram estudo ecocardiográfico, no período de 48 horas após a admissão, com aparelhagem da Accuson[®] (Sequoia, com transdutor de 2,5 a 3,5 Mhz) através das janelas acústicas convencionais paraesternal, apical, subcostal e supraesternal. As funções sistólicas dos ventrículos esquerdo e direito foram estimadas visualmente por 2 ecocardiografistas independentes. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi considerada grave baseada em uma fração de ejeção (FE) $\leq 35\%$.

4.6 Ultra-sonografia abdominal

As imagens da ultra-sonografia foram obtidas com aparelhagem da marca Toshiba,[®] Power Vision com transdutor 3,75Mhz, com o paciente em jejum e em decúbito ventral. O exame foi realizado no período de 48 horas após a admissão.

4.7 Análise estatística

A distribuição das variáveis contínuas foi analisada através da média e desvio-padrão e da mediana, e graficamente através de *boxplot*. Para a comparação de médias pareadas, da admissão e alta, utilizou-se o teste t de Student pareado. Para a comparação das médias dos marcadores hepáticos, segundo subgrupos de diferentes gravidades, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. O teste do χ^2 foi usado para testar a significância estatística de diferenças observadas nas proporções de variáveis categóricas; em alguns casos em que as frequências esperadas foram muito reduzidas (abaixo de cinco), foi usado o teste exato de Fisher. Considerou-se significativo um p-valor bicaudal $< 0,05$.

Os subgrupos de interesse estudados foram: pressão sistólica da admissão ≥ 115 mm Hg ou < 115 mm Hg; disfunção sistólica ventricular esquerda grave ($FE \leq 35\%$) ou não-grave ($FE > 35\%$); disfunção sistólica ventricular direita grave ou não-grave, presença de fibrilação atrial ou não; tempo de diagnóstico da IC ≤ 12 meses ou > 12 meses. Para análise de uma possível associação prognóstica foram estudados ainda subgrupos segundo reinternação em um e três meses; óbito hospitalar, no terceiro mês e primeiro ano.

Para análise da sobrevida em um ano, os pacientes foram estratificados em dois grupos, segundo o nível sérico de bilirrubina total na admissão: $BT \geq 1,3$ e $BT < 1,3$ mg/dl. A seleção da bilirrubina total e do ponto de corte foi justificada pela melhor discriminação prognóstica na amostra estudada, e ocorreu após análise exploratória das variáveis disponíveis. Para a análise de sobrevida utilizou-se o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para estimar significância estatística. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para estimar razões de riscos proporcionais (*hazard ratio*) para óbito em um ano, segundo bilirrubina total na admissão, ajustada para idade e gravidade da disfunção ventricular.

Foram usados os programas EpiInfo 2000 3.3.2 e o SPSS *for Windows* 11.0

5. Resultados

5.1 Características da população

A média de idade dos 50 pacientes incluídos no estudo foi de $59,0 \pm 11,5$ anos (variando entre 33 anos e 81anos), sendo 78% do sexo masculino. Oito pacientes (16%) referiram história prévia de consumo abusivo de álcool, já interrompido por um período superior a sete anos. A cardiopatia isquêmica foi a etiologia mais frequente (34%) seguida pela hipertensiva em 24% dos casos. Na avaliação da função ventricular pelo ecocardiograma 62% e 48%, respectivamente, tinham disfunção grave do VE e do VD, enquanto fibrilação atrial (F.Atrial) foi o ritmo de base em 34% dos pacientes. Durante a internação ocorreram cinco óbitos (10%); 13% dos pacientes que receberam alta hospitalar foram reinternados dentro de um mês e 30% no período de três meses.

Os marcadores virais não foram compatíveis com quadro agudo ou crônico de hepatite viral.

A ultra-sonografia abdominal demonstrou um fígado com aspecto sugestivo de congestão, sem alterações ultra-sonográficas que pudessem caracterizar outras patologias hepáticas ou de vias biliares.

A análise do subgrupo de oito pacientes com história prévia de uso abusivo de álcool foi semelhante ao restante da amostra.

A tabela 1 apresenta as características gerais da população estudada.

Tabela 1. Características clínicas dos 50 pacientes e medicamentos usados na admissão

Idade (anos)	59,0±11,5
Sexo masculino	39 (78%)
Etiologia	
Isquêmica	17 (34%)
Hipertensiva	12 (24%)
Idiopática	10 (20%)
Orovalvular e congênita	4 (8%)
Hipertensão pulmonar	3 (6%)
Outros	4 (8%)
História de consumo abusivo de álcool	8 (16%)
Início dos sintomas ≥ 12 meses	39 (78%)
PA sistólica <115mmHg	28 (56%)
Disfunção grave do VE (ECO)	31 (62%)
Disfunção grave do VD (ECO)	24 (48%)
Fibrilação atrial (ECG)	17 (34%)
Óbito durante internação	5 (10%)
Medicações	
Furosemida	43 (86%)
Inibidores de enzima conversora de angiotensina	34 (68%)
Digital	25 (50%)
Espironolactona	13 (26%)
Carvedilol	8 (16%)
Aspirina	8 (16%)
Hidroclorotiazida	6 (12%)
Cumarínico	4 (8%)
Metformina	3 (6%)
Diltiazem	3 (6%)
Sinvastatina	3 (6%)
Bloqueadores dos receptores de angiotensina II	1 (2%)
Metoprolol	1 (2%)
Amiodarona	1 (2%)

5.2 Alterações na distribuição dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

A tabela 2 apresenta, considerando os valores de referência, a frequência de alterações dos marcadores de função hepática na admissão e na alta hospitalar. Para a análise do TAP e INR foram excluídos os pacientes que estavam em uso de anticoagulantes. Apenas 45 pacientes participaram do subgrupo da alta hospitalar, uma vez que ocorreram cinco óbitos durante a internação. Observamos nessa tabela um predomínio de alterações nos marcadores com perfil colestático e de síntese hepática comparados com os de injúria celular. Ao contrário dos outros marcadores, as enzimas GGT e FA apresentaram uma maior percentagem de casos alterados na alta hospitalar em relação à admissão.

Tabela 2. Frequência de casos com alterações dos marcadores hepáticos da admissão e da alta hospitalar.

Marcadores ¹	Admissão ²	Alta ³	p ⁴
BT	32 (64%)	15 (34%)	0,857
BD	42 (84%)	28 (63%)	0,016
BI	17 (34%)	3 (7%)	0,001
AST	10 (20%)	6 (13)	0,386
ALT	10 (20%)	1 (2%)	0,007
FA	27 (54%)	28 (62%)	0,344
GGT	43 (86%)	42 (93%)	0,167
Albumina	23 (46%)	11 (24%)	0,002
Colesterol < 200	42 (84%)	31 (69%)	0,082
TAP	29 (63%)	13 (32%)	0,002
INR	30 (65%)	15 (36%)	0,005

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina:g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l.

² n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ n=45, exceto TAP e INR: n=41. ⁴ χ^2 .

5.3 Distribuição dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

A tabela 3 mostra as médias com respectivos desvios-padrão e medianas dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar. Analisando essa tabela, observa-se na alta hospitalar, em relação à internação, redução nas concentrações das bilirrubinas,

aminotransferases e INR, assim como, elevação nos níveis de albumina, TAP e colesterol. Novamente, um resultado inesperado foi detectado em relação à GGT e FA que apresentaram concentrações séricas mais elevadas na alta hospitalar do que na admissão.

Tabela 3. Médias com desvios-padrão e medianas dos marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

Marcadores ¹	Média ± DP				Mediana		P ⁴
	Admissão ²		Alta ³		admissão	Alta	
BT	2,11 ±	1,42	1,16 ±	0,76	1,70	1,06	0,000
BD	0,96 ±	0,74	0,49 ±	0,39	0,80	0,48	0,000
BI	1,15 ±	0,87	0,67 ±	0,44	0,95	0,60	0,000
AST	50,88 ±	62,26	33,53 ±	14,33	36,50	30,00	0,060
ALT	58,38 ±	86,30	33,75 ±	15,33	31,00	31,00	0,050
FA	164,10 ±	72,57	183,55 ±	108,62	151,50	156,00	0,155
GGT	196,40 ±	152,32	252,48 ±	205,39	157,50	182,00	0,003
ALB	3,45 ±	0,66	3,71 ±	0,69	3,50	3,90	0,039
COL	146,24 ±	49,45	171,71 ±	52,53	138,50	164,00	0,000
TAP	63,67 ±	18,99	75,82 ±	13,53	62,00	77,00	0,000
INR	1,42 ±	0,33	1,21 ±	0,15	1,36	1,20	0,000

¹ BT, BD, BI e colesterol: mg/dl; albumina;g/dl: ALT, AST, GGT e FA:U/l.

² n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ n=45, exceto TAP e INR: n=41. ⁴ Teste t-pareado.

5.4 Pressão sistólica da admissão e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

Nas tabelas 4 e 5 analisamos a associação entre os marcadores laboratoriais da função hepática da admissão e da alta hospitalar com a PA sistólica da admissão <115 mm Hg ou ≥ 115 mm Hg. Observamos uma associação, com significância estatística, entre os níveis tensionais inferiores a 115 mmHg e os valores mais elevados da BT e BD da admissão e a BT,

BD, BI, colesterol e TAP da alta hospitalar. A AST e a ALT, essa última estatisticamente significativa, apresentaram maiores concentrações médias nos pacientes com PA sistólica \geq 115 mm Hg, tanto na admissão, quanto na alta hospitalar. Contudo, as medianas encontravam-se dentro dos limites de referência.

Tabela 4. Pressão sistólica da admissão e marcadores de função hepática da admissão

Marcadores ^{1,2}	Média \pm DP				Mediana		P ³
	<115mmHg		\geq 115mmHg		<115mmHg	\geq 115mmHg	
BT	2,56 \pm	1,57	1,55 \pm	0,98	2,50	1,29	0,01
BD	1,18 \pm	0,83	0,67 \pm	0,51	0,94	0,56	0,02
BI	1,37 \pm	0,99	0,87 \pm	0,60	1,10	0,74	0,08
AST	42,85 \pm	35,53	61,09 \pm	85,01	36,00	36,50	0,33
ALT	39,85 \pm	33,97	81,95 \pm	121,88	25,50	37,00	0,02
FA	166,82 \pm	71,62	160,63 \pm	75,30	170,00	123,50	0,59
GGT	201,35 \pm	164,26	190,09 \pm	139,18	164,50	115,00	0,92
ALB	3,41 \pm	0,75	3,50 \pm	0,53	3,50	3,55	0,88
COL	135,89 \pm	45,02	159,40 \pm	52,68	131,50	151,00	0,09
TAP	60,28 \pm	19,01	65,28 \pm	19,40	56,50	62,00	0,32
INR	1,45 \pm	0,30	1,43 \pm	0,38	1,44	1,39	0,59

¹ BT, BD, BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT, AST, GGT e FA: U/l. ² n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ Teste de Mann-Whitney

Tabela 5. Pressão sistólica da admissão e marcadores de função hepática da alta hospitalar

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	<115mmHg		≥115mmHg		<115mmHg	≥115mmHg	
BT	1,42 ±	0,87	0,90 ±	0,52	1,40	0,84	0,018
BD	0,62 ±	0,43	0,36 ±	0,30	0,60	0,25	0,02
BI	0,80 ±	0,52	0,53 ±	0,29	0,76	0,50	0,03
AST	30,26 ±	12,95	36,95 ±	15,19	26,00	32,00	0,06
ALT	26,39 ±	11,86	41,45 ±	14,95	25,00	40,50	0,0007
FA	197,82 ±	125,22	168,63 ±	88,52	159,00	150,00	0,34
GGT	255,13 ±	214,64	249,72 ±	200,27	172,00	184,00	0,67
ALB	3,83 ±	0,41	3,59 ±	0,89	3,80	3,9 0	0,80
COL	152,52 ±	50,77	191,77 ±	47,50	144,00	186,00	0,007
TAP	70,72 ±	13,09	81,73 ±	11,77	69,00	79,00	0,02
INR	1,27 ±	0,17	1,15 ±	0,09	1,20	1,18	0,05

¹ BT, BD, BI e colesterol: mg/dl; albumina:g/dl; ALT, AST, GGT e FA: U/l. ² n=45, exceto TAP e INR: n=41. ³ Teste de Mann-Whitney.

5.5 Função sistólica do ventrículo esquerdo e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar.

As tabelas 6 e 7 relacionam a função sistólica ventricular esquerda, classificada como grave e não-grave, com as provas funcionais hepáticas da admissão e da alta hospitalar, com respectivas médias, desvios-padrão, p-valor e medianas. Entre os marcadores hepáticos observa-se associação, com significância estatística, entre as disfunções graves e as concentrações séricas da BT da admissão e das BT, BD e BI da alta hospitalar.

Tabela 6. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e marcadores de função hepática da admissão

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Grave		Não-grave		Grave	Não-grave	
BT	2,44 ±	1,51	1,59 ±	1,12	2,30	1,60	0,04
BD	1,10 ±	0,78	0,73 ±	0,63	0,88	0,63	0,09
BI	1,33 ±	0,98	0,85 ±	0,56	1,10	0,82	0,06
AST	48,45 ±	39,17	54,84 ±	89,28	39,00	36,00	0,61
ALT	51,38 ±	54,31	69,78 ±	123,00	31,00	32,00	0,75
FA	155,20 ±	69,96	178,57 ±	76,29	125,00	179,00	0,30
GGT	195,90 ±	160,80	197,21 ±	141,58	158,00	157,00	0,80
ALB	3,48 ±	0,72	3,40 ±	0,56	3,70	3,40	0,37
COL	141,50 ±	43,85	153,90 ±	57,89	135,00	156,00	0,52
TAP	60,66 ±	18,98	65,21 ±	19,58	57,50	63,00	0,47
INR	1,47 ±	0,36	1,40 ±	0,29	1,40	1,34	0,64

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ² n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 7. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e marcadores de função hepática da alta

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Grave		Não-grave		Grave	Não-grave	
BT	1,42 ±	0,84	0,81 ±	0,44	1,36	0,82	0,004
BD	0,61 ±	0,40	0,32 ±	0,31	0,60	0,20	0,004
BI	0,80 ±	0,50	0,48 ±	0,24	0,77	0,42	0,007
AST	33,03 ±	14,17	34,21 ±	14,92	30,50	30,00	0,69
ALT	32,00 ±	12,80	36,15 ±	18,34	31,00	30,00	0,63
FA	184,53 ±	125,53	182,21 ±	83,36	130,50	168,00	0,48
GGT	253,23 ±	199,80	251,47 ±	218,34	185,00	182,00	0,87
ALB	3,81 ±	0,46	3,57 ±	0,91	3,85	3,90	0,69
COL	164,69 ±	53,63	181,31 ±	50,81	149,00	192,00	0,13
TAP	72,16 ±	12,77	81,00 ±	13,22	81,00	76,00	0,06
INR	1,25 ±	0,16	1,17 ±	0,12	1,20	1,16	0,22

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumin g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ² n=45, exceto TAP e INR: n=41. ³ Teste de Mann-Whitney.

5.6 Função sistólica do ventrículo direito e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

Nas tabelas 8 e 9 relacionamos os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar com a disfunção de VD, classificada como grave e não-grave. Encontramos nas disfunções graves, níveis mais elevados, com significância estatística na BT e BD da admissão e BT e INR da alta hospitalar. O TAP da alta hospitalar apresentou nível significativamente mais reduzido nos casos com pior função. Diferentemente para a ALT, observamos médias inversamente relacionadas à função de VD, tanto na admissão quanto na alta hospitalar, porém, com valores normais ou levemente alterados, além de medianas dentro dos limites de referência. Ressaltam-se alguns desvios-padrão muito elevados.

Tabela 8. Disfunção sistólica do ventrículo direito e marcadores de função hepática da admissão

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Grave		Não-grave		Grave	Não-grave	
BT	2,56 ±	1,53	1,71 ±	1,22	2,48	1,39	0,03
BD	1,25 ±	0,82	0,69 ±	0,55	1,05	0,56	0,006
BI	1,30 ±	0,88	1,01 ±	0,85	1,10	0,78	0,15
AST	39,58 ±	19,76	61,30 ±	83,69	33,50	37,50	0,66
ALT	33,12 ±	21,23	81,69 ±	114,04	26,00	48,00	0,01
FA	174,25 ±	73,22	154,73 ±	72,10	171,50	121,50	0,15
GGT	194,62 ±	179,29	198,03 ±	126,07	144,00	157,50	0,31
ALB	3,32 ±	0,78	3,56 ±	0,51	3,45	3,70	0,22
COL	132,70 ±	41,90	158,73 ±	53,29	128,00	144,00	0,07
TAP	60,00 ±	19,88	64,57 ±	18,59	56,00	62,50	0,37
INR	1,44 ±	0,30	1,44 ±	0,37	1,40	1,36	0,81

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ²n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 9. Disfunção sistólica do ventrículo direito e marcadores de função hepática da alta

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Grave		Não-grave		Grave	Não-grave	
BT	1,45 ±	0,93	0,95 ±	0,53	1,33	0,89	0,04
BD	0,63 ±	0,46	0,39 ±	0,30	0,54	0,32	0,05
BI	0,81 ±	0,53	0,56 ±	0,32	0,76	0,56	0,09
AST	33,84 ±	14,40	33,30 ±	14,57	29,00	31,00	0,96
ALT	28,00 ±	11,64	37,96 ±	16,51	26,00	37,00	0,04
FA	208,94 ±	126,10	165,00 ±	92,02	180,00	138,50	0,06
GGT	257,21 ±	230,19	249,03 ±	189,91	152,00	193,50	0,46
ALB	3,68 ±	0,48	3,73 ±	0,82	3,60	3,95	0,13
COL	155,89 ±	44,93	183,26 ±	55,44	148,00	179,50	0,05
TAP	68,93 ±	13,90	80,24 ±	11,51	66,00	81,00	0,01
INR	1,29 ±	0,18	1,17 ±	0,11	1,23	1,14	0,02

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ² n=45, exceto TAP e INR: n=41. ³ Teste de Mann-Whitney.

5.7 Fibrilação atrial e marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

Nas tabelas 10 e 11 relacionamos os marcadores de função hepática com a presença de F.Atrial. Embora diversos desses testes laboratoriais tenham apresentado maiores alterações nos pacientes com F.Atrial, encontramos significância estatística apenas na BI da admissão e na albumina da alta hospitalar.

Tabela 10. Presença de fibrilação atrial e marcadores de função hepática da admissão

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	F.Atrial		Sinusal		F.Atrial	Sinusal	
BT	2,72 ±	1,72	1,80 ±	1,15	2,60	1,50	0,06
BD	1,24 ±	0,94	0,81 ±	0,59	0,90	0,80	0,15
BI	1,47 ±	0,97	0,98 ±	0,78	1,30	0,75	0,03
AST	39,00 ±	19,50	57,00 ±	75,05	33,00	39,00	0,65
ALT	39,23 ±	26,33	68,24 ±	103,75	31,00	31,00	0,49
FA	177,35 ±	89,12	157,27 ±	62,86	154,00	149,00	0,55
GGT	170,35 ±	121,92	209,81 ±	165,98	168,00	157,00	0,81
ALB	3,36 ±	0,43	3,50 ±	0,75	3,40	3,70	0,09
COL	138,64 ±	43,61	150,15 ±	52,41	135,00	140,00	0,49
TAP	61,00 ±	17,96	63,12 ±	19,92	58,00	63,00	0,70
INR	1,41 ±	0,26	1,45 ±	0,37	1,39	1,39	0,91

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ² n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 11. Presença de fibrilação atrial e marcadores de função hepática da alta hospitalar

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	F.Atrial		Sinusal		F.Atrial	Sinusal	
BT	1,43 ±	1,01	1,03 ±	0,57	1,20	0,98	0,16
BD	0,64 ±	0,53	0,42 ±	0,28	0,50	0,44	0,22
BI	0,78 ±	0,56	0,61 ±	0,36	0,70	0,52	0,31
AST	30,40 ±	11,92	35,10 ±	15,34	28,00	32,00	0,31
ALT	28,93 ±	12,85	36,16 ±	16,08	27,00	34,00	0,12
FA	188,73 ±	146,02	180,96 ±	87,10	124,00	158,00	0,52
GGT	197,13 ±	154,76	280,16 ±	223,75	172,00	201,50	0,25
ALB	3,36 ±	0,92	3,89 ±	0,47	3,40	3,95	0,007
COL	158,86 ±	44,61	178,13 ±	55,65	151,00	165,50	0,25
TAP	71,23 ±	11,69	77,96 ±	13,99	72,00	81,00	0,12
INR	1,26 ±	0,15	1,19 ±	0,15	1,20	1,14	0,23

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ²n=45, exceto TAP e INR: n=41. ³ Teste de Mann-Whitney.

5.8 Relação entre o tempo de diagnóstico da IC e os marcadores de função hepática da admissão e da alta hospitalar

Nas tabelas 12 e 13 analisamos a associação dos testes funcionais hepáticos com o tempo de diagnóstico da IC, dividindo esse último em $>ou\leq 12$ meses. Observamos nos pacientes com maior tempo de doença, valores significativamente mais elevados nas concentrações médias da BT, BD, BI da admissão e da alta hospitalar.

Tabela 12. Tempo de diagnóstico da IC e os marcadores de função hepática da admissão

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	>12 meses		≤12 meses		>12 meses	≤12 meses	
BT	2,37 ±	1,47	1,20 ±	0,76	1,91	1,10	0,01
BD	1,09 ±	0,77	0,50 ±	0,40	0,88	0,39	0,01
BI	1,28 ±	0,92	0,70 ±	0,44	1,10	0,71	0,03
AST	55,20 ±	69,73	35,54 ±	13,72	36,00	37,00	0,55
ALT	61,12 ±	95,94	48,63 ±	37,18	31,00	27,00	0,99
FA	164,46 ±	72,95	162,81 ±	74,69	149,00	154,00	0,94
GGT	201,53 ±	159,92	178,18 ±	126,65	168,00	157,00	0,78
ALB	3,46 ±	0,69	3,42 ±	0,57	3,50	3,50	0,80
COL	142,71 ±	45,72	158,72 ±	61,80	137,00	156,00	0,43
TAP	60,81 ±	17,64	68,00 ±	23,73	58,50	68,00	0,28
INR	1,44 ±	0,30	1,43 ±	0,45	1,42	1,31	0,45

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ² n=50, exceto TAP e INR: n=46. ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 13. Tempo de diagnóstico da IC e os marcadores de função hepática da alta hospitalar

Marcadores ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	>12 meses		≤12 meses		>12 meses	≤12 meses	
BT	1,33 ±	0,78	0,65 ±	0,40	1,20	0,55	0,002
BD	0,57 ±	0,40	0,26 ±	0,24	0,52	0,20	0,03
BI	0,76 ±	0,45	0,39 ±	0,24	0,70	0,30	0,005
AST	32,97 ±	14,23	35,27 ±	15,20	37,00	43,00	0,56
ALT	31,79 ±	13,73	39,81 ±	18,93	30,50	45,00	0,20
FA	185,79 ±	113,90	176,63 ±	95,04	154,00	156,00	0,95
GGT	266,38 ±	218,85	209,54 ±	157,70	192,00	172,00	0,50
ALB	3,71 ±	0,73	3,71 ±	0,59	3,85	3,90	0,94
COL	168,91 ±	46,11	180,36 ±	70,81	156,00	179,00	0,66
TAP	75,00 ±	14,13	78,77 ±	11,38	77,00	81,00	0,49
INR	1,22 ±	0,16	1,21 ±	0,13	1,19	1,20	0,89

¹ BT,BD,BI e colesterol: mg/dl; albumina: g/dl; ALT,AST, GGT e FA:U/l. ²n=45, exceto TAP e INR: n=41. ³ Teste de Mann-Whitney.

5.9 Relação entre as bilirrubinas da admissão e da alta hospitalar e reinternação

Nas tabelas 14, 15, 16, 17 analisamos a associação entre as bilirrubinas da admissão e da alta e a reinternação por IC ocorrida nos períodos de um e três meses após a alta hospitalar. Encontramos nos pacientes que reinternaram nesses dois períodos, níveis séricos mais elevados desses pigmentos comparados com o restante do grupo. Na avaliação das concentrações médias dos pacientes que foram readmitidos em um mês, observamos p limítrofe para BT e BD da admissão e para BT da alta hospitalar. Em relação à reinternação no intervalo de três meses detectamos médias com p limítrofe para BT e BD da admissão e BI da alta. Significância estatística foi encontrada nesse mesmo período para BT (p=0,01) e BD (p=0,01) dos exames da alta hospitalar.

Tabela 14. Bilirrubinas da admissão e reinternação em um mês

Bilirrubinas ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Sim		Não		Sim	Não	
BT	3,58 ±	2,25	1,95 ±	1,21	3,50	1,70	0,06
BD	1,66 ±	1,14	0,87 ±	0,64	1,60	0,80	0,09
BI	1,91 ±	1,34	1,08 ±	0,79	1,75	0,90	0,14

¹ BT, BD, BI: mg/dl. ² n=45 (óbitos hospitalares excluídos). ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 15. Bilirrubinas da alta hospitalar e reinternação em um mês

Bilirrubinas ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Sim		Não		Sim	Não	
BT	1,46 ±	0,30	1,12 ±	0,80	1,45	0,90	0,06
BD	0,66 ±	0,23	0,46 ±	0,41	0,65	0,35	0,12
BI	0,80 ±	0,20	0,65 ±	0,46	0,80	0,57	0,14

¹ BT, BD, BI: mg/dl. ² n=45. ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 16. Bilirrubinas da admissão e reinternação em três meses

Bilirrubinas ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Sim		Não		Sim	Não	
BT	2,84 ±	1,89	1,82 ±	1,12	2,30	1,63	0,08
BD	1,43 ±	1,01	0,79 ±	0,56	1,20	0,70	0,07
BI	1,41 ±	1,11	1,02 ±	0,68	1,10	0,90	0,42

¹ BT, BD, BI: mg/dl. ² n=45 (óbitos hospitalares excluídos). ³ Teste de Mann-Whitney.

Tabela 17. Bilirrubinas da alta hospitalar e reinternação em três meses

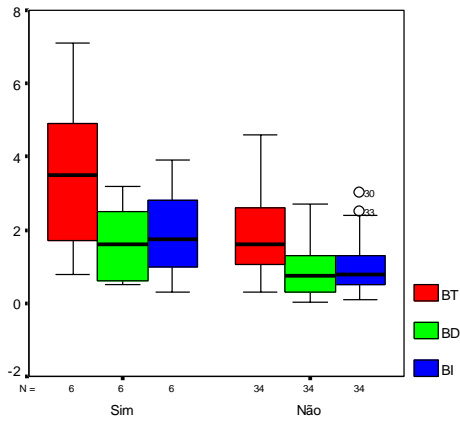
Bilirrubinas ^{1,2}	Média ± DP				Mediana		P ³
	Sim		Não		Sim	Não	
BT	1,59 ±	0,93	0,98 ±	0,62	1,40	0,86	0,01
BD	0,72 ±	0,46	0,39 ±	0,33	0,60	0,30	0,01
BI	0,87 ±	0,56	0,58 ±	0,36	0,76	0,55	0,05

¹ BT,BD,BI: mg/dl. ² n=45. ³ Teste de Mann-Whitney.

As figuras 1 e 2 apresentam a distribuição em gráfico tipo *boxplot* dos valores das bilirrubinas à admissão segundo reinternação em um e três meses. As figuras 3 e 4 apresentam a distribuição das bilirrubinas da alta segundo reinternação em um e três meses.

Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo reinternação em um mês

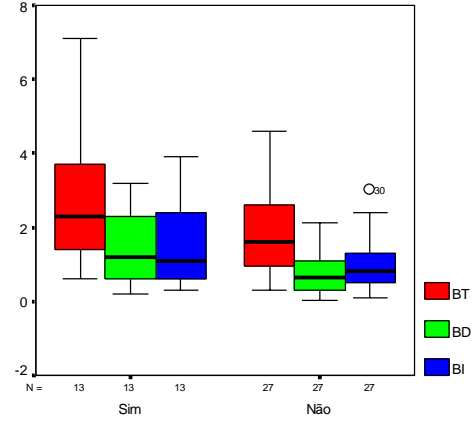
Figura 1



Reinternação em 1 mês segundo bilirrubinas da admissão
 BT: p=0,06; BD: p=0,09; BI: p=0,14

Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo reinternação em três meses

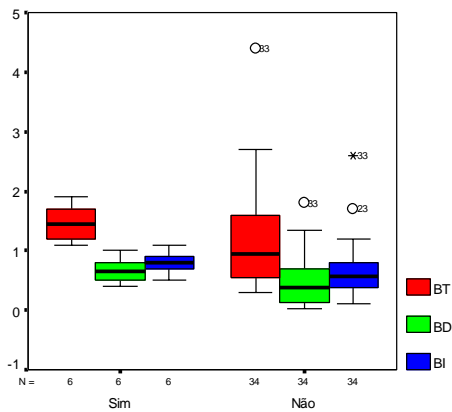
Figura 2



Reinternação em 3 meses segundo bilirrubinas da admissão
 BT: p=0,08; BD: p=0,07; BI: p=0,42

Distribuição das bilirrubinas da alta segundo reinternação em um mês

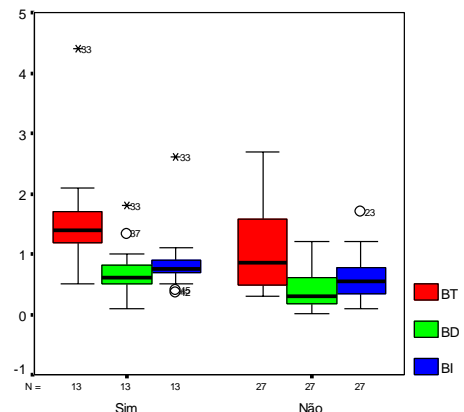
Figura 3



Reinternação em 1 mês segundo bilirrubinas da alta
 BT: p=0,06; BD: p=0,12; BI: p=0,14

Distribuição das bilirrubinas da alta segundo reinternação em três meses

Figura 4



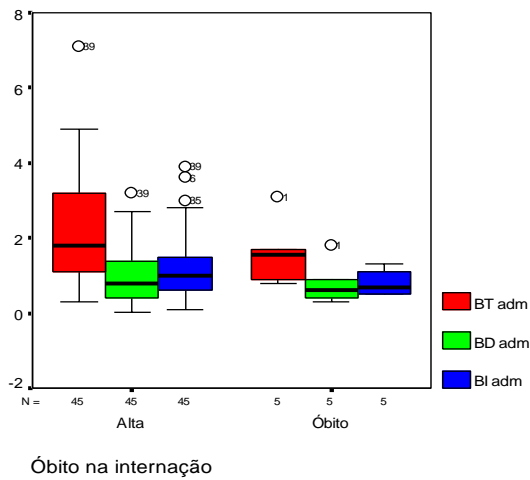
Reinternação em 3 meses segundo bilirrubinas da alta
 BT: p=0,01; BD: p=0,01; BI: p=0,05

5.10 Relação entre as bilirrubinas da admissão e da alta hospitalar e óbito

As figura 5, 6, 7, 8 e 9 apresentam os gráficos *boxplot* da distribuição das bilirrubinas à admissão e alta hospitalar segundo óbito hospitalar até três meses e um ano após a alta.

Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo óbito na internação

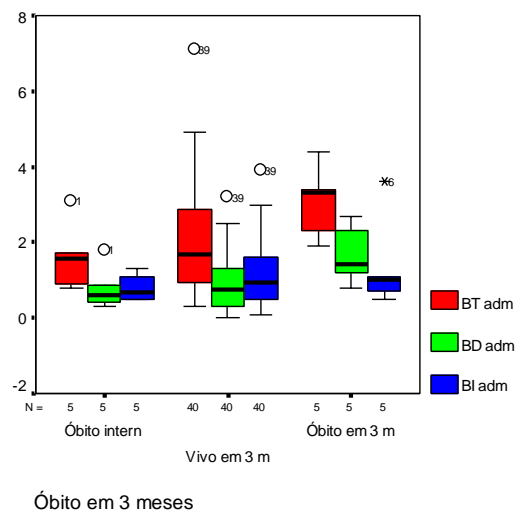
Figura 5



BT: p=0,43; BD: p=0,68; BI: p=0,57

Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo óbito em três meses

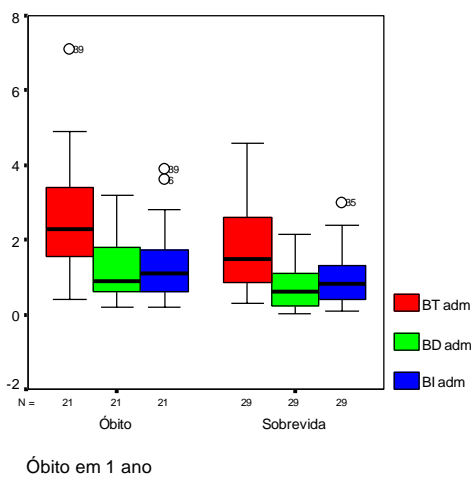
Figura 6



BT: p=0,08; BD: **p=0,03**; BI: p=0,78

Distribuição das bilirrubinas da admissão segundo óbito em um ano

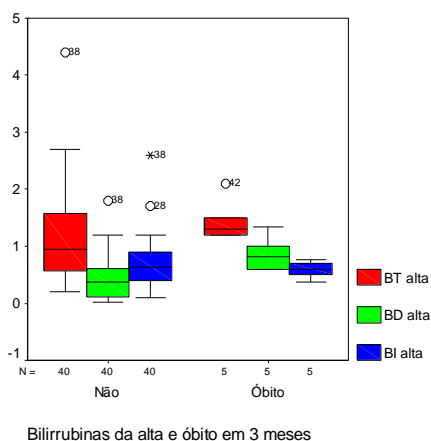
Figura 7



BT: p=0,05; BD: p=0,23; BI: p=0,19

Distribuição das bilirrubinas da alta hospitalar segundo óbito em três meses

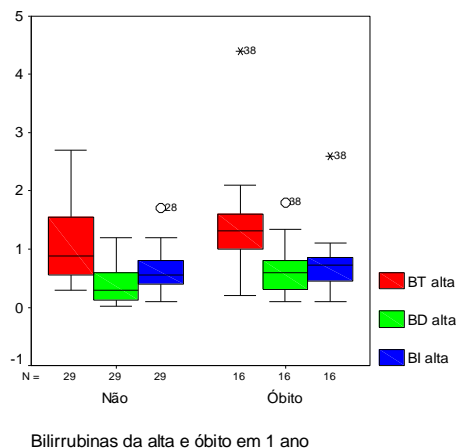
Figura 8



BT: $p=0,12$; BD: $p=0,01$; BI: $p=0,77$.

Distribuição das bilirrubinas da alta hospitalar segundo óbito em um ano

Figura 9



BT: $p=0,10$; BD: $p=0,08$; BI: $p=0,33$.

As médias dos cinco casos que evoluíram para óbito, durante a internação que motivou a inclusão no estudo, foram paradoxalmente mais baixas do que nos casos com alta, embora sem significância estatística. Para a BT à admissão, a média dos óbitos foi $1,61 \pm 0,92$ versus $2,17 \pm 2,27$ nos casos com alta ($p=0,42$); as medianas foram 1,56 e 1,80, respectivamente.

Já a análise dos óbitos até três meses após a alta apresenta o padrão de maiores médias associadas a pior prognóstico: para BT à admissão, a média dos casos que foram a óbito foi $3,06 \pm 0,97$, com mediana de 3,30; os casos que permaneceram vivos até o terceiro mês apresentaram média de $2,06 \pm 2,23$ e mediana de 1,67 ($p=0,08$). No caso da BD à admissão, a diferença entre as médias dos óbitos em até três meses após a alta ($1,68 \pm 0,63$) e os que permaneceram vivos ($0,89 \pm 0,53$) alcançou significância estatística, com $p=0,03$. As medianas foram, respectivamente, 1,41 e 0,75. Em relação às bilirrubinas da alta hospitalar observou-se também uma associação, com significância estatística, entre níveis séricos mais elevados da BD e os óbitos nesse mesmo período ($p=0,01$).

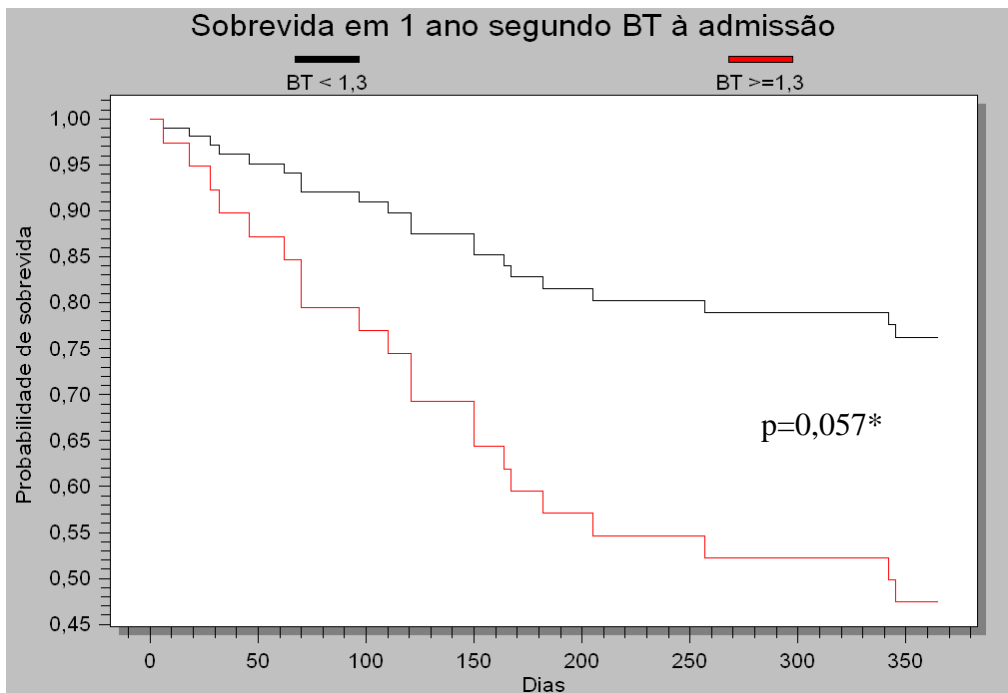
A análise dos óbitos até um ano, incluindo os hospitalares e os ocorridos após a alta, mostrou uma média da BT à admissão para os óbitos igual a $2,62 \pm 1,67$ versus $1,75 \pm 1,12$ nos casos com sobrevivida em um ano; $p=0,05$. As diferenças para BD e BI da admissão, assim como, para a BT, BD e BI da alta hospitalar foram não significativas, mas sempre no sentido de maiores médias e pior prognóstico.

As figuras 10 e 11 mostram a sobrevida em um ano segundo bilirrubina total à admissão e bilirrubina total à admissão ajustada para disfunção ventricular e idade. Apesar do efeito da bilirrubina total à admissão sobre a sobrevida em um ano não alcançar significância estatística, a maior letalidade associada ao subgrupo com bilirrubina $\geq 1,3$ permanece em todas as curvas estudadas. A variável sexo não apresentou efeito sobre as curvas estudadas.

A tabela 18 mostra a razão de riscos proporcionais de Cox para óbito em um ano segundo BT à admissão e segundo BT à admissão ajustada para gravidade da disfunção ventricular esquerda e idade. Observa-se que, após o ajuste, o risco de morte em um ano no grupo com bilirrubina à admissão maior ou igual a 1,3 permanece mais do que o dobro em relação ao grupo com bilirrubina inferior a 1,3, embora sem significância estatística.

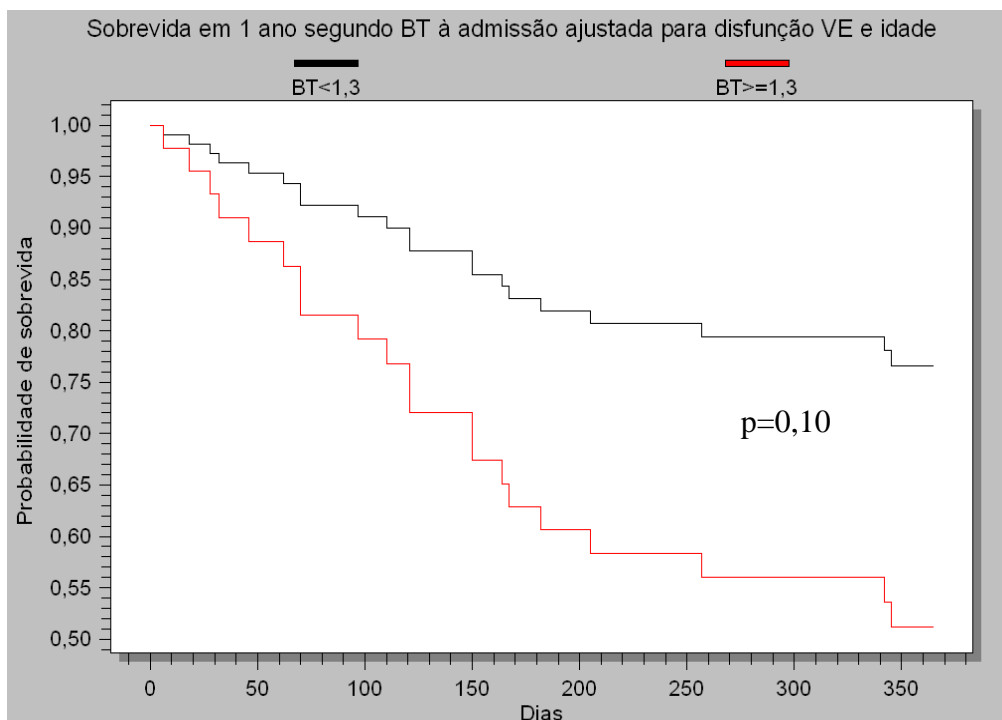
Foram construídas curvas de sobrevida e modelos de Cox para bilirrubina direta e indireta, não se encontrando diferenças significativas.

Figura 10. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em um ano segundo bilirrubina total à admissão



* Teste de Log-rank

Figura 11. Curvas de sobrevida segundo bilirrubina total à admissão ajustadas para disfunção ventricular grave e idade



* Teste de Log-rank

Tabela 18. Modelos de riscos proporcionais de Cox para estudo do risco de óbito em um ano.

Sobrevida em um ano. Modelos de riscos proporcionais de Cox			
Modelo 1 (LR=3,9687; p=0,0453; 1 GL)			
Termo	HR	IC 95%.	p-valor (Z)
BT \geq 1,3 / BT < 1,3	2,7495	0,9234-8,1867	0,0692
Modelo 2 (LR=6,2884; p=0,0431; 2GL)			
Termo	HR	IC 95%	p-valor (Z)
FE \leq 35% / FE > 35%	2,1132	0,7639-5,8457	0,1495
BT \geq 1,3 / BT < 1,3	2,3841	0,7899-7,1961	0,1232
Modelo 3 (LR=10,6417; p=0,0138; 3GL)			
Termo	HR	IC 95%.	p-valor (Z)
FE \leq 35% / FE > 35%	1,7143	0,6045-4,8615	0,3108
BT \geq 1,3 / BT < 1,3	2,5134	0,8349-7,5667	0,1012
Idade (contínua)	1,0447	0,9998-1,0916	0,0508

LR= *likelihood ratio* (razão de verossimilhança), para testar o ajuste do modelo.
 HR=*hazard ratio* ou razão de riscos proporcionais

6. Discussão

Esta investigação avaliou as alterações funcionais hepáticas, na admissão e alta hospitalar, em 50 pacientes internados nas enfermarias de cardiologia com IC em classe funcional IV da NYHA. Essas alterações foram relacionadas com fatores de gravidade já conhecidos na falência cardíaca como: função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito, PA sistólica na admissão, tempo de início dos sintomas e presença de fibrilação atrial. Foi avaliada também a relação entre esses testes laboratoriais e a morbidade e letalidade na IC.

As alterações laboratoriais da função hepática apresentaram um perfil colestático e de síntese hepática, evidenciado por uma maior frequência e mais pronunciadas alterações nas bilirrubinas (principalmente a BT e a BD), GGT, FA, colesterol, albumina, TAP e INR. As aminotransferases por sua vez, além de uma discreta percentagem de alterações, apresentaram médias e medianas normais ou levemente alteradas. Esses padrões estão de acordo com as características da população envolvida, que consistia de pacientes em grande parte com IC de longa duração, sem evidencia clínica de hipoperfusão hepática aguda.

Alguns estudos, já descritos na literatura, demonstraram o mesmo perfil laboratorial em suas séries.^{44,45,83}

Em uma pesquisa com 110 pacientes com IC, Lau e cols em 2002, observaram uma maior prevalência laboratorial de alterações na FA, GGT, BT e albumina em relação às aminotransferases.⁴⁴

Em outro estudo, Vasconcelos e cols.⁴⁵ 2007, avaliaram retrospectivamente testes funcionais hepáticos em 50 pacientes internados com IC e encontraram uma maior prevalência de alterações na FA e GGT.

Na avaliação da alta hospitalar observamos, em relação à internação, uma melhora, com significância estatística, na frequência e concentração média de grande parte dos marcadores hepáticos, o que sugere a contribuição da compensação do quadro cardíaco nessa resposta.

A reversibilidade das elevações das provas funcionais hepáticas na IC foi acompanhada em uma série de pacientes encaminhados para transplante cardíaco por Dichtl e cols.¹⁷ em 2005. Os testes foram coletados antes e após 3, 6 e 12 meses do procedimento. Laboratorialmente observou-se uma significativa melhora das médias da GGT, FA e BT em

três meses. O mesmo não ocorreu com as aminotransferases. A percentagem de pacientes com níveis elevados na admissão e sua redução nos meses de acompanhamento após o transplante foram as seguintes: GGT na admissão- 66,6 % alterados, com redução de 50% em três meses, 45% em seis meses e 36% em 12 meses; FA na admissão- 29% alterados, com redução de 18% em 3 meses, 7% em seis meses e 12% em 12 meses; BT na admissão- 50% alterados, com redução de 18% em três meses, 17% em seis meses e 17% em 12 meses; AST na admissão- 16,7% alterados, com redução de 9% em três meses, 5% em seis meses e 5% em 12 meses, ALT na admissão- 10% alterados com redução de 7% em três meses, 5% em seis meses e 3% em 12 meses.

É importante notar, nesta investigação, o fato de a GGT e a FA apresentarem na alta hospitalar, não só maior percentagem de alterações, como maiores médias e medianas em relação à internação. Em conformidade com esses dados, identificou-se um estudo³⁹ com cinco casos de pacientes com IC e disfunção hepática, dos quais três evoluíram com níveis progressivamente elevados de GGT e FA após a primeira dosagem. Não foi apresentada pelos autores justificativa para esse achado. Na maioria dos trabalhos publicados foi relatada apenas uma titulação dessas enzimas, e os poucos que descreveram avaliação subsequente, o fizeram em um pequeno número de casos ou com um intervalo de pelo menos três meses, dificultando uma melhor comparação dos dados aqui encontrados com os da literatura. Em relação à FA, sabe-se que em casos de obstrução biliar, os seus níveis séricos podem elevar-se e reduzir-se mais tardiamente, em razão da necessidade de síntese de novas enzimas e de sua meia vida em torno de sete dias. São detectadas, nesses casos, concentrações elevadas dessa enzima vários dias após a resolução da obstrução⁸⁴. Outro fator que deve ser salientado é a introdução ou elevação das doses, durante o período de internação, de fármacos que sabidamente podem interferir na função hepática como: diuréticos, vasodilatadores, beta-bloqueadores, estatina, amiodarona e cumarínico.⁸⁵

6.1 Relação dos marcadores de função hepática com a pressão arterial sistólica da admissão

O DC e a resistência vascular periférica são os mecanismos envolvidos na manutenção da pressão arterial. Na IC com importante comprometimento da função sistólica do VE e conseqüente queda do volume de ejeção, observa-se frequentemente, apesar dos mecanismos adaptativos, uma mantida redução da pressão arterial e da perfusão tecidual.⁶

A pressão arterial é apontada em diversos trabalhos como um preditor de risco na IC.^{83,86,87} Neste estudo analisamos uma possível associação dos marcadores de função hepática com a PA sistólica da admissão, dividindo os pacientes em dois grupos, baseados em níveis tensionais inferiores ou não a 115 mm Hg. Esse parâmetro foi utilizado apoiado no estudo Fonarow e cols.,⁸⁸ em 2005, que analisaram 65.275 internações de IC de início recente e crônica com nova descompensação. A pressão sistólica da admissão inferior a 115 mm Hg foi um dos melhores preditores de mortalidade. No presente estudo os resultados apontaram uma significativa relação entre esses níveis tensionais e os valores séricos mais elevados da BT e BD da admissão e a BT, BD e BI da alta hospitalar.

Na IC, a associação de níveis pressóricos e alterações laboratoriais hepáticas, quando citada na literatura,^{34,35,67} refere-se a uma população com hipotensão grave ou choque evoluindo muitas vezes com quadro de hepatite hipóxica. Essas alterações tensionais são, nesses casos, consideradas por vários autores como fundamentais para o desenvolvimento de injúria hepática e resultam em intensas e predominantes alterações na ALT e AST.^{34,58} Neste trabalho, observaram-se medianas das aminotransferases nos limites da normalidade e esta diferença de comportamento pode ser justificada pela evolução crônica da maioria dos pacientes e a ausência de IC aguda e choque cardiogênico.

6.2 Relação dos marcadores de função hepática com a função do VE

A função sistólica do VE resulta da interação entre pré-carga, contratilidade miocárdica, pós-carga e frequência cardíaca. Na prática clínica a fração de ejeção (FE), que sofre influência desses mecanismos, é um índice utilizado de rotina para avaliação da performance do VE.⁸⁹ Como já descrito anteriormente, o baixo DC é um importante fator de injúria hepática na IC.⁹⁰ Nesta investigação foi avaliada a associação dos marcadores hepáticos com a função do VE

que tem sido considerada, por diversos autores, como de grande valor prognóstico na IC.^{91,92,93} A influência dessa função na sobrevida da IC foi pesquisada, em 2003, por Gustafsson e cols.⁹² em uma população de 5491 pacientes. O método utilizado para avaliação foi o índice escore de pontuação da contratilidade miocárdica pelo ecocardiograma. Os resultados evidenciaram que a disfunção do VE foi um forte preditor independente de mortalidade. Reforçando esses achados, Salomon e cols.,⁹³ em 2005, em um estudo com 7599 pacientes com IC sintomática, relacionaram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com os desfechos cardiovasculares e óbitos. Constataram que com a FEVE inferior a 45%, a chance, para todas as causas de mortalidade aumentava em 39% para cada 10% de redução da FE.

A função do VE no ecocardiograma bidimensional foi, neste trabalho, determinada por uma estimativa visual, sendo considerada grave quando a FE encontrava-se $\leq 35\%$. Optamos por esse valor baseados em trabalhos^{91,94} que descreveram maior mortalidade acumulada e internações mais frequentes por descompensação cardíaca nos pacientes com esse grau de disfunção do VE.

Diversas publicações têm sustentado, na ecocardiografia, a acurácia da estimativa visual da função do VE. Jensen-Urstad e cols.⁹⁵ em 1998, em uma série de 96 pacientes com recente infarto agudo do miocárdio trombolizado, compararam as diferentes técnicas de determinação da fração de ejeção por intermédio do ecocardiograma com a ventriculografia radioisotópica. A análise dos dados evidenciou que, enquanto a estimativa visual e o índice escore de pontuação da contratilidade miocárdica foram os métodos que melhores se correlacionaram com ventriculografia radioisotópica, o critério de Simpson apresentou uma baixa correlação. Além disso, o coeficiente de variação inter-observador foi de 10% para a análise visual, 18% para o critério de Simpson e 5% para a ventriculografia radioisotópica. Esses resultados estão de acordo com um estudo prévio de 44 pacientes publicado por Amico e cols.⁹⁶ em 1989, onde os autores concluíram que a análise subjetiva da FE, realizada por profissional experiente, é entre os métodos ecocardiográficos, o que melhor se relaciona com as medidas por radionuclídeos.

Mais recentemente, Gudmundsson e cols.⁹⁷ 2005, investigaram em 86 pacientes com coronariopatia, se a estimativa visual da FEVE era comparada com outros métodos ecocardiográficos de medidas da função como: Simpson 4 câmaras e biplana, fração de encurtamento e índice escore de pontuação da contratilidade miocárdica. Os resultados evidenciaram que a estimativa visual se correlacionava fortemente com todos os métodos

quantitativos tradicionais, e sugeriram, os pesquisadores, que essa técnica pode ser empregada na prática clínica com alto nível de acurácia, como também, utilizada em pesquisas científicas.

Neste estudo, a análise dos marcadores hepáticos, quando comparados com a função sistólica do VE, evidenciou uma associação significativa entre as concentrações mais elevadas das bilirrubinas e o grave acometimento do VE, no laboratório da admissão (BT) e principalmente no da alta hospitalar (BT, BD, BI). Tais achados apresentaram-se de forma similar aos de Lau e cols.,⁴⁴ em 2002 que encontraram uma associação entre os níveis de bilirrubina e a disfunção do VE, grau de insuficiência tricúspide e hipertensão pulmonar. Em 1987, Kubo e cols.³⁸ avaliaram as provas funcionais hepáticas em pacientes com IC, dividindo-os em diferentes grupos de acordo com o índice cardíaco. Os resultados mostraram uma significativa elevação das médias da bilirrubina total e suas frações no grupo com índice cardíaco $\leq 1,5$ L /min/m² em relação aos que possuíam índice cardíaco $\geq 2,0$ L /min/m². Esses dados são conflitantes com os de Sherlock,²⁹ 1951, que não encontrou qualquer relação entre os níveis de bilirrubina e o DC.

6.3 Relação dos marcadores de função hepática com a função do VD

A disfunção de VD evolui com elevada pressão no átrio direito, que é transmitida em seguida ao sistema venoso sistêmico, produzindo transudação de líquido para o espaço intersticial de diversos tecidos. A congestão hepática é um dos mecanismos responsáveis pelas alterações funcionais deste órgão observadas na vigência de IC.^{7,90}

Apesar da função do VE já ser de longa data reconhecida como um importante fator prognóstico na IC, apenas mais recentemente, diversos estudos têm enfatizado a disfunção do VD como um independente preditor de mortalidade nessa patologia.^{98, 99, 100, 101} A avaliação da função do VD é ainda motivo de discussão e pesquisa na ecocardiografia. Segundo Otto¹⁰², 2004, “a avaliação quantitativa da função sistólica do VD por meio da ecocardiografia em 2D/modo M é difícil. Devido à forma do VD, as fórmulas geométricas-padrão utilizadas nos cálculos dos volumes têm uma aplicabilidade limitada. Na maioria dos casos, a avaliação qualitativa é suficiente para a tomada de decisões clínicas”.

Neste trabalho, a disfunção do VD foi avaliada qualitativamente e dividida em grave e não-grave. Em seguida, foi relacionada com as provas laboratoriais hepáticas apresentando diferença significativa entre os dois grupos na BT e BD da admissão e na BT da alta hospitalar. Em concordância com esses resultados, constatamos na literatura, estudos em pacientes com IC

que apresentavam uma relação altamente significativa entre a BT e a pressão do átrio direito.^{38,44} Diferindo, porém, desses achados, Myers e cols.,²⁶ 2003, não encontraram significativa associação entre os níveis de BT e as pressões das cavidades direitas e venosas hepática. Os autores justificaram esses resultados pelo pequeno número da amostra.

6.4 Relação dos marcadores de função hepática com a presença de fibrilação Atrial

A prevalência da IC e da F.Atrial tem aumentado concomitantemente com a maior expectativa de vida da população e a associação dessas duas patologias varia entre 10% e 50%, de acordo com a gravidade do quadro de falência cardíaca.¹⁰³

Muito se tem discutido se essa taquiarritmia é ou não um marcador prognóstico na IC, e inúmeros trabalhos têm abordado essa questão, com resultados várias vezes conflitantes. Enquanto uma análise nos dados do *Veterans Affairs Vasodilatador-Heart Failure I e II* (V-HeFT I e II), feita por Garson e col.¹⁰³ em 1993, falhou em apontar essa arritmia como causa de maior morbi-mortalidade na IC de grau leve a moderada, uma avaliação retrospectiva do *Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention and Treatment* (SOLVD) encontrou na F.Atrial um preditor de risco independente de mortalidade, resultante, essa última, principalmente de falência de bomba¹⁰⁴. Corroborando esse resultado, Mosterd e cols em 2001 constataram nos pacientes do estudo Rotterdam, que a F.Atrial na IC estava associada a um pior prognóstico.¹⁰⁵

Neste estudo, ao ser analisada a associação dos testes de função hepática com a presença de F.Atrial, foi observada uma relação com significância estatística apenas com a BI da admissão e a albumina da alta hospitalar. Em um estudo prévio⁵² foi descrito na IC uma maior incidência de alterações nas provas laboratoriais hepáticas de pacientes com F.Atrial em relação aos com ritmo sinusal, apresentando a FA e a albumina diferenças significativas. Esses resultados se justificam porque a F.Atrial pode, em virtude da alta resposta ventricular, da perda da contribuição atrial e supostamente da irregularidade dos batimentos, ser não só o fator precipitante, como também, o mantenedor da descompensação cardíaca e conseqüentemente da disfunção hepática.^{106,107,108}

6.5 Relação dos marcadores de função hepática com o tempo de diagnóstico da IC

O tempo de diagnóstico tem sido avaliado como um fator prognóstico na IC e foi considerado um preditor da necessidade de transplante cardíaco em um grupo de 116 pacientes, com baixa fração de ejeção, que se encontrava em acompanhamento clínico com esquema terapêutico otimizado.¹⁰⁹

Um período prolongado de IC expõe cronicamente o fígado aos seus efeitos deletérios, o que pode resultar em maior injúria hepática. Apoiando esse conceito, alguns autores relacionaram o longo tempo de IC e seus recorrentes episódios de descompensações com a extensão da necrose centrolobular e o desenvolvimento de cirrose cardíaca^{7,29}

Neste trabalho, foi encontrada uma significativa relação entre o tempo de diagnóstico da IC, maior ou ≤ 12 meses, e as concentrações médias da BT, BD e BI, tanto na admissão, quanto na alta hospitalar. Uma associação semelhante foi descrita em uma série de 134 casos, na qual se constatou uma maior frequência de alterações das provas funcionais hepáticas nos pacientes com mais de três anos de falência cardíaca em relação aqueles com menor duração, porém sem significância estatística⁵². Outros autores,^{26,47} quando pesquisaram a relação da função hepática com a duração da IC, dividiram os casos em agudos e crônicos, encontrando nos primeiros, alterações mais acentuadas principalmente nas aminotransferases, o que pode ser justificado pela maior gravidade desses pacientes e pela presença de eventos precipitantes.

6.6 Relação das bilirrubinas com reinternação e letalidade

Na IC, além da mantida alta taxa de mortalidade, as freqüentes hospitalizações por descompensações podem se transformar em um fator que compromete em muito a qualidade de vida dos pacientes e, por extensão, a de seus familiares, assim como aumentar, de maneira excessiva, os custos e a demanda por leitos hospitalares. Essas reinternações e a mortalidade na IC foram avaliadas por Solomon e cols.¹¹⁰ em 2007. Os autores avaliaram o risco de morte após a alta da primeira internação por falência cardíaca e encontraram um aumento acumulativo desse risco de aproximadamente 30% após a alta da 2ª e 3ª internações, não havendo, porém, qualquer acréscimo nessa percentagem após a 4ª hospitalização. Concluíram que o número de internações por IC é um importante preditor de aumento de morte após a alta. Descreveram também que esse risco de morte, quando comparado com pacientes que não

foram submetidos à reinternação, foi seis vezes maior no 1º mês após a alta, com redução progressiva até atingir duas vezes no 24º mês.

Os elevados índices de morbi-mortalidade na IC têm incentivado diversos autores a pesquisar marcadores que permitam estratificar os pacientes de pior prognóstico, e em seguida, tentar interferir nessa evolução com medidas terapêuticas e reavaliações mais frequentes. Quando essas pesquisas incluem técnicas facilmente acessíveis à prática clínica, como são as provas funcionais hepáticas, os esforços tornam-se ainda mais justificáveis. Diversos trabalhos, alguns deles já descritos previamente, têm apontado os testes laboratoriais hepáticos, entre eles mais frequentemente a bilirrubina, como preditores de eventos cardiovasculares na IC.^{41,74,76,78,111,112}

Neste trabalho, baseado nos resultados das associações dos testes laboratoriais hepáticos com os diferentes parâmetros de gravidade da IC, optou-se por relacionar apenas as BT, BD e BI da admissão e alta com a reinternação por descompensação cardíaca nos períodos de um e três meses após a alta hospitalar. Foram observadas concentrações séricas mais elevadas de todas as bilirrubinas nos pacientes que reinternaram, com diferença estatisticamente significativa na BT e BD da alta hospitalar quando a readmissão ocorreu no período de três meses.

Com relação à letalidade, as médias dos cinco casos que evoluíram para óbito durante a internação, que motivou a inclusão no estudo, foram paradoxalmente mais baixas do que nos casos com alta, embora sem significância estatística. Por outro lado, a análise dos óbitos até três meses após a alta apresentou o padrão de maiores médias associadas a pior prognóstico, alcançando inclusive significância estatística no caso da BD tanto da admissão quanto da alta hospitalar. Esse achado foi corroborado pela análise dos óbitos até um ano e pela análise de sobrevida, ainda que sem significância estatística. O tamanho da amostra e a ocorrência de casos com comportamento desviante – outliers, identificados na análise durante a internação que motivou a inclusão no estudo, podem explicar pelo menos, em parte, as menores médias de bilirrubinas associadas aos óbitos hospitalares. O tamanho da amostra limita a análise de sobrevida, não tendo poder para detectar diferença estatisticamente significativa.

Em dois trabalhos Shinagawa e cols. também avaliaram as provas funcionais hepáticas da admissão e após compensação do quadro clínico e as relacionaram com a reinternação e óbito após a alta hospitalar. No primeiro, em 2005,¹¹¹ em uma série de 115 pacientes

internados com falência cardíaca e FE < 40%, observaram que, entre os pacientes que apresentaram readmissão hospitalar, a média da BT na admissão era de $1,15 \pm 0,53$ versus $0,92 \pm 0,51$ do restante do grupo ($p=0,03$). Na análise multivariada com outros fatores clínicos, a BT da admissão foi apontada como um preditor independente de descompensação com necessidade de hospitalização. Os autores concluíram que níveis elevados de BT na admissão por IC podem predizer um pior prognóstico a longo prazo. Na segunda pesquisa, em 2008,⁴¹ agora com 183 pacientes com IC em classe funcional de II a IV da NYHA, os pesquisadores encontraram em uma análise univariada a BT, BD, FA e GGT da admissão como preditores de eventos cardíacos a longo prazo. O mesmo não ocorreu com os testes da alta hospitalar. Uma análise multivariada revelou a BT da admissão como marcador independente de reinternação e óbito após a alta hospitalar. Os autores dividiram os pacientes em três grupos de acordo com os níveis da BT da admissão ($< 0,7$ mg/dl, $\geq 0,7$ e $< 1,2$ mg/dl e $\geq 1,2$ mg/dl) e observaram que a sobrevida livre de eventos cardíacos era inversamente proporcional aos valores dessa bilirrubina. Novamente essa relação não foi evidenciada na BT da alta hospitalar.

Comparando os resultados dos dois trabalhos acima referidos com o presente estudo, em relação ao laboratório de admissão, observamos que a ausência de significância estatística nesse último, embora com resultados limítrofes, pode ser consequência do menor tamanho da amostra. Já em relação ao laboratório da alta hospitalar, ao contrário dos dois anteriores, foi encontrada uma relação significativa da BT e BD com a reinternação em três meses. Tal fato pode ser justificado porque, nos trabalhos de Shinagawa, os valores médios das concentrações séricas das bilirrubinas que já encontravam-se dentro dos limites da normalidade no momento da admissão, evoluíram com teores ainda menores após a compensação do quadro clínico.

6.7 Considerações finais

As limitações do presente trabalho estão relacionadas a questões operacionais que influenciaram o tamanho da amostra e o recrutamento consecutivo dos pacientes. No período de estudo houve 288 internações por IC nas enfermarias de Cardiologia, totalizando 238 pacientes, excluídas as reinternações. Em torno de 70% encontravam-se em Classe Funcional IV da NYHA. Por problemas técnicos o estudo não pode ser realizado no período de outubro de 2003 a dezembro de 2004. Houve também recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido por parte de quatro pacientes. Trata-se, portanto, de uma amostra de conveniência, o que limita a possibilidade de generalização dos resultados, além de apresentar

um poder limitado para inferências sobre o papel prognóstico dos marcadores laboratoriais de função hepática.

Entretanto, apesar de não ter sido possível concluir de forma definitiva sobre um possível papel prognóstico independente desses marcadores, o comportamento das bilirrubinas foi bastante consistente em sugerir uma associação prognóstica.

Apesar das pesquisas sobre as alterações funcionais hepáticas na IC datarem da década de 30, ainda são grandes as controvérsias. Na análise do presente estudo encontrou-se para as bilirrubinas, especialmente BT e BD, tanto da admissão quanto da alta hospitalar, uma relação com os parâmetros de gravidade, morbidade e letalidade. Porém, resta ainda a dúvida se esses pigmentos têm, na verdade, um papel prognóstico independente, ou constituem apenas um marcador de gravidade do quadro clínico. Novos estudos poderão esclarecer melhor esses achados.

7. Conclusões

- 1) Em pacientes internados com IC descompensada observou-se alta prevalência de alterações nos testes laboratoriais de função hepática com predomínio do perfil colestático.
- 2) Importante redução dos níveis séricos de grande parte desses testes ocorreu após compensação do quadro clínico, sugerindo a contribuição da IC nessas alterações.
- 3) Uma consistente associação das bilirrubinas, tanto da admissão quanto da alta hospitalar, foi encontrada com diferentes parâmetros de gravidade da IC como: pressão sistólica da admissão, função do VE e do VD, presença de F.Atrial e tempo de diagnóstico da IC.
- 4) Uma associação significativa entre níveis séricos médios mais elevados da BT e BD da alta hospitalar e reinternação em três meses foi observada.
- 5) A análise da letalidade, embora limitada pelo tamanho da amostra, sugeriu uma associação a médio (três meses) e longo prazo (um ano) com os níveis mais elevados de bilirrubina. Significância estatística foi encontrada entre o óbito em três meses e a BD da admissão e da alta hospitalar.

8. Referência Bibliográfica

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Aye L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77
2. Packer M, Briston MR, Cohn JN, et al. For the U.S. carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55
3. II Diretriz para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq. Bras Cardiol* 2002;79:supl IV.
4. I Diretriz Latino-Americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq. Bras Cardiol* 2005;85 supl III.
5. Ministério da Saúde, [http:// www Datasus.gov.br](http://www.Datasus.gov.br)
6. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure in Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th Edition. Edited by Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005, p. 509-38.
7. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002;6:947-67
8. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New Eng J Med* 1999;341:577-85.
9. Sabrane K, Kruse M, Fabritz L, et al. Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide. *J Clin Invest* 2005;115:1666-74.
10. Curry FR. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest* 2005;115:1458-61.
11. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140: 111-20.

12. Colichon A, Filho MAT, Strauss E. Métodos diagnósticos: Provas de função hepática em Doenças do fígado e vias biliares. Editado por Gayotto LCC, Alves VAF. São Paulo, Editora Atheneu. 2001, pp 139-50.
13. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure in Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th Edition. Edited by Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2005, p. 539-68.
14. Sherlock S, Dooley J. Assessment of liver function in Diseases of the liver and biliary system. 11th edition. Edited by Sherlock S, Dooley J. Blackwell Publishing. 2002, p. 19-35.
15. Sherlock S, Dooley J. The hepatic artery and hepatic veins: the liver in circulatory failure in Diseases of the liver and biliary system. 11th edition. Edited by Sherlock S, Dooley J. Blackwell Publishing. 2002, p. 187-204.
16. Jolliffe N. Liver function in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1930;8:419. Abstract
17. Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, *et al.* Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transplant International* 2005;18:697–702.
18. Henrion J, Descamps O, Luwaert R, Schapira M, Parfonry A, Heller F. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow. *J Hepatol* 1994;21:696-703.
19. Sherlock S, Dooley J. Anatomy and function in Diseases of the liver and biliary system. 11th edition. Edited by Sherlock S, Dooley Blackwell Publishing. 2002, p. 1-17.
20. Alves VA, Chapchop P, Menezes Y. Anatomia, embriologia e histologia in Gayotto LCC, Alves VAF, Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo, Atheneu. 2001, p. 5-18.
21. Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, Schenker S. The liver in congestive heart failure: A review. *Am J Med Sci* 1973;265:174-90.
22. Myers JD, Hickam JB. An estimation of the hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in heart failure. *J Clin Invest* 1948;24:620–7.
23. Jakob S M. Clinical review: Splanchnic ischaemia. *Crit care* 2002;6:306 – 12.
24. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984;69:57-64.

25. Rapaport E, Weisbart MH, Levine M. The splanchnic blood volume in congestive heart failure. *Circulation* 1958;18:581–7.
26. Myers R.P, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: Clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003;37:393-400.
27. Mace S, Borkat G, Liebman J. Hepatic dysfunction and cardiovascular abnormalities. Occurrence in infants, children, and young adults. *Am J Dis Child* 1985;139:60–5.
28. Shmuel F, Vered BY, Ora P, Zvi A. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:183-6.
29. Sherlock S. The liver in heart failure. Relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J* 1951;13:273–93.
30. Dantas W. Insuficiência Cardíaca e choque – hepatite isquêmica – doença de Rendu-Osler-Werber in Gayotto LC, Alves VA, Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo, Atheneu. 2001, p. 837-46.
31. Lefkowitz, JH, Mendez L. Morphologic features of hepatic injury in cardiac disease and shock. *J Hepatology* 1986; 2:313–27.
32. Wanless IR, Liu JJ, Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology* 1995;21:1232-37.
33. Safran AP, Schaffner F. Chronic passive congestion of the liver in man: electron microscopic study of cell atrophy and intralobular fibrosis. *Am J Pathol* 1967;50:447-63.
34. Killip T, Payne M.A. High serum transaminase activity in heart disease: Circulatory failure and hepatic necrosis. *Circulation* 1960;21:646-60.
35. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: Clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000;109:109-13.
36. Mello ES, Alves VAF, Gayotto LC. Regeneração hepática in Gayotto LC, Alves VAF, Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo, Atheneu. 2001, p. 31-40.
37. Brites D, Titibelli C. Metabolismo das bilirrubinas – mecanismos celulares da secreção biliar. Patogenia da icterícia e da colestase in Gayotto LC, Alves VA, Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo, Atheneu. 2001, p. 69-92.
38. Kubo SH, Walter BA, John DH, Clark M, Cody RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med* 1987;147:1227-30.

39. Ross RM. Hepatic Dysfunction Secondary to heart failure. *Am J Gastroenterol* 1981;76:511–18.
40. Schalm L, Hoogenboom AH, Holland A. Blood bilirubin in congestive heart failure. *Am Heart J* 1952;44:571–80.
41. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J* 2008;72:364–69.
42. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents. *Int Heart J* 2007;48:195-204.
43. Cogger VC, Fraser R., Couteur DG. Liver dysfunction and heart failure. *Am J Card* 2003;91;1399.
44. Lau G.T, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Card* 2002;90;1405-9.
45. Vasconcelos LA, Almeida EA, Bachur LF. Avaliação clínica e laboratorial hepática em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(5);590-5.
46. Evans JM, Zimmerman HJ, Wilmer JG, Thomas LJ, Ethridge CB. Altered liver function of chronic congestive heart failure. *Am J Med* 1952; 704–12.
47. Richman SM, Delman AJ, Grob D. Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. *Am J Med* 1961;30:211-25.
48. Sherlock S, Dooley J. The haematology of liver disease in *Diseases of the liver and biliary system*. 11th edition. Edited by Sherlock S, Dooley J. Blackwell Publishing. 2002, p. 47-65.
49. Chamone DAF, D’Amico EA, Villaça PR. Fígado e hemostasia in Gayotto LC, Alves VA, Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo, Atheneu. 2001, p. 59-68.
50. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88:supl I.
51. Roy-chow N, Anol D, Roy J. Hepatic nutrient metabolism in Feldman: *Sleisenger & Forstran’s gastrointestinal and liver disease*, 8th Edition. Edited by Sleisenger, Elsevier Saunders.2006, p.1561-73.
52. Felder L.; Mund A, Parker JG. Liver function tests in chronic congestive heart failure. *Circulation* 1950;2:286-97.

53. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced. – Heart failure. *J Card Fail* 2002;8:216-24.
54. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, *et al.* The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933–43.
55. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1367-84.
56. Ware AJ. The liver when the heart fails. *Gastroenterology*.1978;74:627–8.
57. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007;46:1063-70.
58. Herion J, Schapira M, Luwaert R., Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 2003;82:392-15.
59. Herion J, Schapira M, Heller FR. Ischemic hepatitis: the need for precise criteria. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:305.
60. Szawarski P, Sensky PR, Doshi M, Hudson I. Fulminant liver failure: an indicator of silent myocardial rupture. *Postgrad Med J* 2004;80:553-4.
61. Ebert EC. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin Proc.*2006;81:1232–36.
62. Denis C, Kerguennec C, Bernuau J, Beauvais F, Solal AC . Acute hypoxic hepatitis ('liver shock'): still a frequently overlooked cardiological diagnosis. *The Eur J heart Fail.* 2004: 1-5.
63. Stevens SE Ischemic Hepatitis in Feldman: Sleisenger & Forstran's gastrointestinal and liver disease, 8th Edition. Edited by Sleisenger, Elsevier Saunders.2006,p.1764-5.
64. Cohen JA, Kaplan MM. Left – sided heart failure presenting as hepatitis. *Gastroenterology* 1978;74:583–7.
65. Roques V, Perney P, Joomaye Z, Pasquier JL, Blanc F. Secondary recurrent hepatitis in ventricular arrhythmia. *Presse Med* 2002;31:835-7.
66. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:891-902.
67. Salcedo MM, Catafau JR, Prieto J, Avila MA, Peralta C. The response of the hepatocyte to ischemia. *Liver International* 2007;6-15.

68. Herion J, Minette P, Colin L, Schapira M, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: a case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology* 1999;29:427-33.
69. Henrion J, Colin L, Schapira M, Heller FR. Hypoxic hepatitis caused by severe hypoxemia from obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:245-9.
70. Mathurin P, Durand F, Ganne N, et al. Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. *Gastroenterology* 1995;109:1682-4.
71. White TJ, Wallace RB, Gnassi AM, Kemp NF, Price HP, Leevy CM. Hepatic abnormalities in congestive heart failure. Needle biopsy studies. *Circulation* 1951;3:501-7.
72. Luna A, Meister P, Szanto PB. Esophageal varices in the absence of cirrhosis. Incidence and characteristics in congestive heart failure and neoplasm of the liver. *Am J Clin Pathol* 1968;49:710-7.
73. Ozaki K, Kodama M, Yamashita F. et al. Esophageal varices without portosystemic venous pressure gradient in a patient with post – pericardiotomy constrictive pericarditis: a case report. *J Cardiol* 2005;45:161-4.
74. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1613-8.
75. Cowburn PJ, Cleland JG, Coasts AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710.
76. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-67.
77. Areosa CM, Almeida DR, Carvalho AC, Paola AV. Avaliação de fatores prognósticos da insuficiência cardíaca em pacientes encaminhados para avaliação de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(6):667-73.
78. Szygula – Jurkiewicz B, Wojnicz R, Lekston A, et al. Effect of elevated bilirubin levels on the long – term outcome in patients with chronic heart failure due to hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117: 227 – 33.(Abstract).
79. Sakatani T, Shirayama T, Suzaki Y, *et al.* The association between cholesterol and mortality in heart failure. Comparison between patients with and without coronary artery disease. *Int Heart J* 2005;46:619-29.

80. Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV, Brecht ML, Hamilton MA, Fonarow GC. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:323–28.
81. Fonarow GC, Horwich TB. Cholesterol and mortality in heart failure: the bad gone good? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1942–44.
82. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin -lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356: 930–3.
83. Moussavian SN, Dincsoy H.P, Goodman S, Helm RA, Bozian RC. Severe hyperbilirubinemia and coma in chronic congestive heart failure. *Dig. Dis Sci* 1982;27:175–80.
84. Ahmed A, Keeffe BE. Liver Chemistry and Function Tests in Feldman: Sleisenger & Forstran's gastrointestinal and liver disease, 8th Edition. Edited by Sleisenger, Elsevier Saunders.2006,p.1575-87.
85. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, Efeitos nocivos dos fármacos in *Farmacologia*. 5th ed. Rio de Janeiro. 2003 p. 825-40.
86. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581–7.
87. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long- term survival in elderly patients hospitalized for heart failure.14–Year follow–up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 2006;166:1892–98.
88. Fonarow G C, Adams K F, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
89. Carabello BA. Evolution of the study of left ventricular function. Everything old is new again. *Circulation* 2002;105:2701-03.
90. Arcidi JM, Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction. A clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol* 1981;104:159–66.
91. Johnson G, Carson P, Francis GS, et al. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans affairs cooperative study on vasodilatador therapy of heart failure (V-HeFT II). V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI32-9.

92. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur heart J* 2003;24:863-70.
93. Solomen SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
94. Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cogn J. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction >35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:642-9.
95. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Höjer J, et al. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:538-44.
96. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989;118:1259-65.
97. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol* 2005;101:209-12.
98. Juillière Y, Barbier G, Feldmann L, Grentzinger A, Danchin N, Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:276-80.
99. Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948-954.
100. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short-and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart fail* 2007;9:610-16.
101. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2028-34.

102. Otto CM. Função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito em fundamentos de Ecocardiografia Clínica. Tradução da 3ª Edição, Editado por Otto CM. Rio de Janeiro, Elsevier 2005; p.131–41.
103. Carson P.E., Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:102-10.
104. Dries D, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial Fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
105. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318-27.
106. Filho AL, Lorga AM. Fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000;10:33-39.
107. Nanthakumar K, Kay GN. The deleterious effects of an irregular RR interval. *Eur Heart J* 2002;23:695-6.
108. Rodrigues TR, Fibrilação atrial : epidemiologia, etiologia e classificação clínica. Fibrilação atrial e insuficiência cardíaca in Moreira DA, Fibrilação atrial. 2ª ed, São Paulo, Segmento Farma. 2007 p.33-62.
109. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA., et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1192 – 7.
110. Solomon SD, Dobson J, Pocock, S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482–87.
111. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:73.
112. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.