

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA

**Jonathan Soldera**

**Ecocardiograma de Estresse com  
Dobutamina, Cintilografia de Perfusão  
Miocárdica, Cineangiocoronariografia  
Percutânea e a Avaliação Cardiológica  
Pré-transplante Hepático de Adultos.  
Uma Revisão Sistemática e Meta-  
análise**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2016

Jonathan Soldera

**Ecocardiograma de Estresse com  
Dobutamina, Cintilografia de Perfusão  
Miocárdica, Cineangiocoronariografia  
Percutânea e a Avaliação Cardiológica  
Pré-transplante Hepático de Adultos.  
Uma Revisão Sistemática e Meta-  
análise**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão

Porto Alegre,  
2016

“Train while they sleep, study while they have fun, persist as they rest, and then live what they can only dream.”

**Japanese proverb**

“A creative man is motivated by the desire to achieve, not by the desire to beat others.”

**Ayn Rand**

## AGRADECIMENTOS

O caminho para a construção de uma dissertação e sua defesa é longo e cheio de percalços, sendo que, por vezes, inesperados. Ocasionalmente, começa-se almejando um caminho e vê-se trilhando outro totalmente diferente.

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Dr. Ajácio, cuja paciência e persistência foi testada durante o longo processo da confecção desta dissertação.

Agradeço aos colegas de revisão em pares deste longo processo, Fábio e Santiago, que me auxiliaram a completar etapas que não poderiam ter sido executadas individualmente.

Agradeço aos colegas que auxiliaram na montagem estatística deste projeto, Dr. Leonardo, Dr. Rodrigo e Dr. Mário, que por vezes ajudaram a me guiar por águas inexploradas.

Agradeço aos colegas professores da UCS, Dr. Raul e Dra. Silvana, cujo apoio no âmbito profissional tem sido incomparável desde o primeiro dia da disciplina de gastroenterologia, quando ainda era um jovem acadêmico.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, os residentes por mim preceptorados e aos meus alunos de Caxias do Sul, que para minha satisfação insistem em oferecer-me desafios e testar os limites de meu conhecimento diariamente.

Agradeço aos meus pais, Iter e Benta, pois contra todas as probabilidades, com uma perspicácia ímpar e por meio de uma educação baseada em persistência e disciplina, alçaram a mim e a meus irmãos caminhos tão sonhados por eles. A eles, Dr. John e Johvata, também agradeço, pois sem o apoio incondicional de ambos desde o primeiro dia de faculdade, o caminho que trilhei até esta dissertação estar pronta jamais teria sido possível.

Agradeço ao meu amigo, professor Ronaldo, cujos *insights* sobre liberdade, libertarianismo, objetivismo, economia, família e sociedade me ajudaram a enfim compreender as pessoas e o mundo em que estamos inseridos.

No fim das contas, esta jornada foi essencial para que eu entendesse que a vida é o que acontece enquanto se está ocupado demais fazendo outros planos...

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

µm	Micrômetro
AAS	Ácido acetilsalicílico
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CA	Capacidade aeróbica
CAC	Calcificação de artérias coronárias
CAT	Cineangiocoronariografia coronariana
CPM	Cintilografia de perfusão miocárdica
DAC	Doença arterial coronariana
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DHT	Doença hepática terminal
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
EED	Ecocardiograma de estresse com Dobutamina
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HPP	Hipertensão portopulmonar
HU	Unidades Hounsfield
IC	Insuficiência cardíaca
IHF	Insuficiência Hepática Fulminante
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
PSAP	Pressão sistólica de artéria pulmonar
RMC	Ressonância Magnética Cardiovascular
SHP	Síndrome hepatopulmonar
SHR	Síndrome hepatorrenal
TC6M	Teste da caminhada de seis minutos

TCC	Tomografia Computadorizada de Coronárias
TTR	Transtirretina
TxH	Transplante hepático
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VO2	Volume de oxigênio máximo
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

**Ecocardiograma de estresse com dobutamina, cintilografia de perfusão miocárdica, cineangiocoronariografia percutânea e a avaliação cardiológica pré-transplante hepático de adultos. Uma revisão sistemática e meta-análise.**

**RESUMO**

**Introdução:** O conceito do acometimento cardíaco em vigência de doença arterial coronariana (DAC) vem mudando conforme a população arrolada para transplante hepático (TxH) vem envelhecendo.

**Objetivo:** Estimar o valor prognóstico e diagnóstico do ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED), cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) e da angiografia coronariana (CAT) para avaliar a presença de DAC em pacientes cirróticos incluídos em lista de TxH.

**Métodos:** A busca de estudos foi baseada nos Medical Subject Headings e Health Sciences Descriptors, que foram combinados a operadores booleanos. Foram buscadas as bases de dados eletrônicas Scopus, Web of Science, Embase, Medline (PubMed), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Cochrane Library for Systematic Reviews e Opengray.eu. Não houve restrições de linguagem ou data de publicação. Listas de referências dos estudos obtidos foram analisadas manualmente.

**Resultados:** A estratégia de busca obteve 322 referências para EED, 90 para CPM e 149 para CAT. Na análise final, 15 referências para EED, 12 para CPM e 8 para CAT foram incluídas. A sensibilidade de EED e CPM para diagnóstico de DAC tendo o CAT como padrão-áureo foi de 28% e 61% e especificidade de 82% e 74%, respectivamente. O risco relativo de eventos cardíacos peri-operatórios para EED, CPM e CAT foi de 30,2, 2,6 e 2,1, enquanto de mortalidade por todas as causas foi de 4,7, 2,7 e 1,5, respectivamente.

**Conclusão:** EED e CPM são inadequadamente sensíveis para definir a presença de DAC, no entanto apresentam especificidade significativa. EED, CPM e CAT são pouco eficazes para medir eventos adversos no pós-TxH. Carece-se de métodos mais efetivos de análise de DAC em cirróticos.

**Palavras-Chave:** Transplante hepático; Ecocardiografia sob estresse; Imagem de perfusão do miocárdio; Angiografia coronária.

**Dobutamine-Stress Ecocardiography, Myocardial Perfusion Scintigraphy,  
Invasive Coronary Angiography and cardiologic evaluation pre-liver  
transplantation in adults. A systematic review and meta-analysis.**

**ABSTRACT**

**Introduction:** The concept of cardiac involvement with coronary artery disease (CAD) has been changing as patients listed for liver transplantation (LT) have become older and sicker.

**Purpose:** Evaluate diagnostic and prognostic value of dobutamine stress echocardiogram (DSE), myocardial perfusion scintigraphy (MPS) and invasive coronary angiography (ICA) in predicting CAD in cirrhotic patients listed for LT.

**Methods:** Retrieval of studies was based on Medical Subject Headings and Health Sciences Descriptors, which were combined using Boolean operators. It was searched the electronic bases Scopus, Web of Science, Embase, Medline (PubMed), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Cochrane Library for Systematic Reviews and Opengray.eu. There was no language or date of publication restrictions. Reference lists of the retrieved studies were hand searched.

**Results:** Search strategy retrieved 322 references for DSE, 90 for MPS and 149 for ICA. In the final analysis, 15 references for DSE, 12 for MPS and 8 for ICA were included. The sensitivity for DSE and MPS for diagnosis of CAD using ICA as gold standard was 28% and 61% and specificity was 82% and 74%, respectively. Relative risk for major adverse cardiac events was DSE, MPS and CAT was of 30.2, 2.6 and 2.1, while for all-cause mortality was of 4.7, 2.7 and 1.5, respectively.

**Conclusion:** DSE and MPS do not have adequate sensitivity for defining the presence of CAD, while with a significative specificity. DSE, MPs and ICA are of little efficacy for measuring adverse events post-LT. It is necessary to develop methods of higher efficacy for diagnosis of CAD in cirrhotic patients.

**Keywords:** Liver transplantation; Echocardiography, Stress; Myocardial perfusion imaging; Coronary angiography.



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
2.1 FATORES CLÍNICOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CIRRÓTICOS.....	13
2.2 TESTES CARDIOLÓGICOS EM REPOUSO.....	14
<b>2.2.1 Eletrocardiograma.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.2 Ecocardiograma em repouso.....</b>	<b>15</b>
2.3 TESTES DE ESTRESSE MIOCÁRDICO.....	16
<b>2.3.1 Avaliação da capacidade funcional.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3.2 Ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED).....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.3 Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM).....</b>	<b>19</b>
2.4 ANÁLISE CORONARIANA POR MÉTODOS DE IMAGEM.....	21
<b>2.4.1 Calcificação de artérias coronárias (CAC).....</b>	<b>21</b>
<b>2.4.2 Tomografia Computadorizada de Coronárias (TCC).....</b>	<b>22</b>
<b>2.4.3 Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC).....</b>	<b>23</b>
<b>2.4.4 Angiografia coronariana.....</b>	<b>23</b>
2.5 CARDIOPATIA ESPECÍFICA DA CIRROSE.....	25
<b>2.5.1 Cardiomiopatia cirrótica.....</b>	<b>25</b>
2.6 COMPLICAÇÕES CARDIOPULMONARES EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA E/OU HIPERTENSÃO PORTAL.....	26
<b>2.6.1 Síndrome hepatopulmonar (SHP).....</b>	<b>26</b>
<b>2.6.2 Hipertensão portopulmonar (HPP).....</b>	<b>27</b>
2.7 POPULAÇÃO ESPECIAL.....	28
<b>2.7.1 Polineuropatia amiloidótica Familiar.....</b>	<b>28</b>
<b>2.7.2 Cirrose na infância.....</b>	<b>28</b>
<b>2.7.3 Insuficiência Hepática Fulminante.....</b>	<b>29</b>
2.8 AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA E PROGNÓSTICO PÓS-TXH.....	29
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>32</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>

4.1 OBJETIVO GERAL.....	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
<b>5 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>34</b>
<b>6 ARTIGO.....</b>	<b>48</b>
6.1 TITLE PAGE.....	48
6.2 FOOTNOTE PAGE.....	49
<b>6.2.1 Abbreviations.....</b>	<b>49</b>
<b>6.2.3 Figures and tables.....</b>	<b>50</b>
6.3 ABSTRACT.....	52
6.4 INTRODUCTION.....	53
6.5 MATERIAL AND METHODS.....	55
<b>6.5.1 Data sources.....</b>	<b>55</b>
<b>6.5.2 Inclusion criteria and outcomes measured.....</b>	<b>55</b>
<b>6.5.3 Study selection and data extraction.....</b>	<b>56</b>
<b>6.5.4 Statistical Analysis.....</b>	<b>56</b>
6.6 RESULTS.....	57
<b>6.6.1 Systematic review.....</b>	<b>57</b>
<b>6.6.2 Dobutamine-Stress Echocardiography.....</b>	<b>57</b>
<b>6.6.3 Myocardial Perfusion Scintigraphy.....</b>	<b>58</b>
<b>6.6.4 Invasive Coronary Angiography.....</b>	<b>59</b>
6.7 DISCUSSION.....	61
6.8 REFERENCES.....	65
6.9 FIGURES AND TABLES.....	72
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>109</b>
<b>8 APÊNDICE .....</b>	<b>110</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os candidatos a transplante hepático (TxH), atualmente, têm idade mais avançada e um maior número de comorbidades – incluindo doenças cardiovasculares<sup>1</sup>. Dados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) mostram que, nos Estados Unidos, a porcentagem de receptores de fígado com mais de 65 anos cresceu de 9,6% em 2003 para 16,3% em 2013<sup>2</sup>.

No começo dos programas de TxH, há duas ou três décadas, acreditava-se que a vasodilatação sistêmica associada com a doença hepática terminal (DHT) seria capaz de proteger o organismo da doença arterial coronariana (DAC)<sup>3</sup>. No entanto, há evidências atuais de que a DAC seja bastante prevalente em candidatos a TxH. Por exemplo, um estudo em que candidatos a TxH foram submetidos rotineiramente à angiografia coronária, identificou-se que 26% deles tinham DAC não conhecida anteriormente<sup>4</sup>. Nessa coorte, houve uma alta prevalência de fatores de risco para aterosclerose, sendo que 50% tinham hipertensão arterial ou diabetes mellitus (DM), e mais que a metade dos pacientes tinha dois ou mais fatores de risco para DAC, além da idade<sup>4</sup>. Estimou-se no passado que o aumento de pacientes listados com mais de 60 anos de idade, com DM ou obesidade associados, e o aumento da prevalência de esteato hepatite não alcoólica (EHNA) como causa de cirrose, podendo levar a uma prevalência de DAC de 20 a 30% nos candidatos a TxH em 2015<sup>5</sup>. Adicionalmente, e muito importante, foi descrito em 1996 que cerca de 50% dos pacientes com DAC significativa morrerão no perioperatório do TxH de complicações cardíacas<sup>6</sup>. Entretanto, em 2013, foi registrado que tendo em vista os tratamentos atuais empregados no pré-TxH, a sobrevivência pós-TxH de pacientes com DAC não é significativamente alterada pela presença de DAC obstrutiva<sup>7</sup>.

Além da idade mais avançada e do maior número de comorbidades, pacientes com doenças hepáticas terminais têm alterações cardiovasculares específicas, o que se denomina cardiomiopatia cirrótica<sup>8</sup>.

Esses achados reforçam a necessidade de serem estabelecidos e atualizados protocolos de avaliação cardiológica de pacientes em lista de transplante hepático – a maioria deles, cirróticos.

Em 2005, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomendou fazer teste de estresse miocárdico em todos os pacientes na avaliação pré-TxH<sup>9</sup>. Desse modo, uma segunda diretriz, elaborada conjuntamente pela

*American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC)*<sup>10</sup> de 2012, sugeriu fazer teste de estresse miocárdico não invasivo apenas para pacientes com três ou mais fatores de risco para DAC. Por isso, não existem diretrizes brasileiras para avaliação cardiológica de candidatos a TxH<sup>11</sup>.

## 2 MARCO TEÓRICO

Nesta revisão, analisam-se os fatores de risco para DAC, alterações cardiovasculares descritas em cirróticos e os diferentes aspectos da avaliação cardiológica pré-TxH e suas relevâncias.

### 2.1 FATORES CLÍNICOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CIRRÓTICOS

Fatores de risco para doenças cardiovasculares são, comumente, identificados em pacientes com cirrose. Um estudo<sup>4</sup> avaliou pacientes com mais de 45 anos, sem história de DAC (ou seja, infarto do miocárdio ou de revascularização) que se submeteram de forma rotineira a cateterismo direito e esquerdo, enquanto em lista de espera para TxH. Estenose coronária, classificadas como moderadas ou graves, foi identificada em 26% deles. Também observaram que os pacientes tinham mais de um fator de risco cardiovascular, como idade acima de 60 anos, sexo masculino, dislipidemia, tabagismo e DM. Yoo et al.<sup>12</sup> usando a base de dados UNOS, observaram que a presença de DAC ou DM tipo 1 foi associada a menor sobrevida em 1, 2 e 5 anos no pós-TxH, registrando que pacientes com DAC ou DM tipo 1 têm uma sobrevida em 5 anos aproximadamente 40% menor que os demais<sup>12</sup>.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das mais comuns – se não a mais comum – causa de doença hepática no mundo industrializado<sup>13,14</sup>. Dentro do espectro da DHGNA, a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) é uma forma de doença hepática progressiva, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Por sua vez, uma grande proporção de casos de DHGNA/EHNA é considerada como manifestação hepática da síndrome metabólica, a qual tem um papel importante na patogênese da doença aterosclerótica. Portanto, não é de admirar que pacientes com EHNA tenham maior risco de DAC<sup>15,16</sup>. Vanwagner et al.<sup>17</sup>, em estudo caso-controle retrospectivo, comparando a sobrevida pós-transplante de pacientes transplantados por EHNA ou por cirrose alcoólica, observaram que os primeiros tiveram risco aumentado de evento cardíaco maior no pós-TxH, independente de outros fatores de risco cardíaco como, por exemplo, tabagismo, DM ou síndrome metabólica. No entanto, não houve diferença de mortalidade entre os grupos.

Apesar de ser feita uma minuciosa avaliação do risco cardiovascular nesse grupo de doentes, há uma barreira importante a ser transposta: reduzir o impacto destes nos desfechos do TxH através de terapia medicamentosa – o que é rotineiramente feito em outros grupos de pacientes no pré-operatório. Ácido acetilsalicílico (AAS) em doses de proteção cardiovascular poderia afetar a função plaquetária e piorar a trombocitopenia. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina II costumam piorar a função renal e precipitar síndrome hepatorenal (SHR), acentuando, principalmente, a vasodilatação sistêmica associada com a DHT. Portanto, seu uso deve ser ponderado com cautela na presença de ascite, conforme diretriz da AASLD sobre o manejo de ascite em cirróticos<sup>18</sup>. Estatinas já foram causa de preocupação pelo risco de piora da função hepática, mas em estudos subsequentes seu uso aparentou ser seguro, e em alguns casos foi associada com redução de mortalidade e de descompensações da cirrose<sup>19</sup>. Beta-bloqueadores são utilizados na prevenção de hemorragia variceal e aparentam ser protetores contra eventos cardíacos no pós-TxH<sup>20</sup>. Apesar da diretriz atual da AASLD recomendar o uso cauteloso em pacientes com ascite refratária<sup>18</sup>, uma evidência científica mais atual sugere que seu uso não parece aumentar mortalidade por qualquer causa em cirróticos com ascite ou ascite refratária<sup>21</sup>.

## 2.2 TESTES CARDIOLÓGICOS EM REPOUSO

### 2.2.1 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é exame amplamente disponível, barato e rápido de ser feito, fornecendo ao médico adequadamente treinado dados importantes sobre o *status* cardiológico do paciente. Seu uso, como avaliação rotineira, é restrito a cirurgias de moderado e alto risco, estando o TxH neste primeiro grupo<sup>22</sup>.

Algumas alterações do ECG são mais frequentes em cirróticos, como intervalo QT prolongado<sup>23,24</sup>, variabilidade reduzida da frequência cardíaca<sup>23</sup> e dispersão elevada do QT<sup>25,26,27</sup>. Essas alterações têm significado clínico importante, apontados em um estudo realizado na Suécia<sup>28</sup>. Em uma coorte de 234 pacientes cirróticos, em lista de espera para TxH, foram analisados os achados de ECG disponíveis em 186 deles. Foi registrado maior prevalência de aumento do intervalo

QTc, onda Q, desvio anormal do eixo QRS, depressão do segmento ST e onda T patológica que os controles não cirróticos ( $P < 0,05$  para todos achados). As alterações do ECG foram relacionadas à hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade avançada e gravidade da cirrose. Em comparação com a população sueca em geral, os pacientes apresentaram risco de morte 14 vezes maior. Assim sendo, somente o intervalo QTc aumentado e onda Q foram relacionados com eventos cardíacos pós-transplante. Seis pacientes morreram de causa cardíaca direta, todos com alterações ao ECG pré-TxH, porém sem associação com uma alteração específica<sup>28</sup>. O mesmo grupo também observou que QTc prolongado parece ser preditivo de melhor qualidade de vida de cirróticos<sup>29</sup>.

### 2.2.2 Ecocardiograma em repouso

O ecocardiograma é um teste disponível em centros terciários, o qual possibilita a avaliação estrutural e funcional do coração em repouso. Seu uso para avaliar a função ventricular em pacientes com plano de serem submetidos à cirurgia não cardíaca não é indicado de rotina em diretriz da AHA, em colaboração com outras associações, publicada de 2014<sup>30</sup>.

Todavia, essa mesma sociedade, em 2012, sugeriu ser prudente a avaliação por ecocardiograma de todos os pacientes em avaliação para transplante hepático ou renal<sup>31</sup>. Isso se justifica principalmente porque proporção significativa de pacientes com doença hepática terminal possuem disfunção cardíaca pré-TxH, geralmente marcada pelo estado de circulação hiperdinâmica – insuficiência cardíaca de alto débito<sup>32,33</sup>. Como sugerido por Krag et al.<sup>34</sup>, a ativação de citocinas, hormônios vasoativos e alterações da função circulatória na cirrose avançada com ascite sem sepse franca, é similar àquela vista na sepse e no choque séptico de paciente não cirróticos, o que poderia levar à disfunção tanto sistólica quanto diastólica.

Considerando esses dados, torna-se razoável cogitar a possibilidade de que achados específicos desse exame poderiam levar a mudanças prognósticas pós-TxH. Por exemplo, Kia et al.<sup>35</sup>, em um estudo retrospectivo (N= 216 pacientes), observou que a presença e a gravidade da regurgitação tricúspide na avaliação ecocardiográfica pré-transplante foi fator de risco independente de morbimortalidade no pós-TxH. Achados semelhantes foram publicados em 2016 por Bushyhead et

al.<sup>36</sup>, em um estudo retrospectivo com 397 pacientes submetidos a TxH que relacionou o achado de regurgitação tricúspide superior a leve com mortalidade aumentada no pós-TxH, valores elevados de PSAP com risco de hospitalização pós-TxH por infarto agudo do miocárdico (IAM) ou insuficiência cardíaca e valores de fração de ejeção elevados (principalmente maior ou igual a 65%) com o aparecimento de doença renal crônica graus 4 ou 5, também depois do procedimento<sup>37</sup>. Outra preocupação é o surgimento de insuficiência cardíaca (IC) no pós-TxH. Dowsley et al.<sup>37</sup>, em estudo prospectivo, observaram que a fração de ejeção (FE) não demonstrou correlação com o desenvolvimento de IC pós-TxH. No entanto, três marcadores de disfunção diastólica tiveram correlação com seu desenvolvimento – pressão arterial média, velocidade de fluxo mitral/velocidade mitral anular e índice de volume do átrio esquerdo. Destes marcadores, o mais importante foi o terceiro, que se correlacionou também com a mortalidade pós-TxH.

## 2.3 TESTES DE ESTRESSE MIOCÁRDICO

### 2.3.1 Avaliação da capacidade funcional

Dado que cirrose leva à sarcopenia e perda de função muscular, pode ocorrer disfunção motora global, reduzindo a tolerância ao exercício e à atividade física<sup>38,39,40,41,42</sup>. A sarcopenia associada à cirrose está associada à redução da sobrevida, aumento das taxas de infecção e piores desfechos no pós-TxH<sup>43</sup>. Além da própria sarcopenia em si, a obesidade sarcopênica (que está fortemente relacionada à EHNA) também consiste em um marcador de mau prognóstico<sup>44, 45</sup>.

Neste contexto, a avaliação da capacidade funcional se faz necessária e torna-se um desafio. Um teste utilizado com este fim é o teste da caminhada de seis minutos (TC6M), uma mensuração eficaz da capacidade submáxima de exercício que apresenta forte correlação com a capacidade funcional<sup>46</sup>. Já foi mostrado que cirróticos que percorrem uma menor distância no teste apresentam disfunção hepática mais importante e maior mortalidade em decorrência da doença hepática mais avançada<sup>47,48</sup>. O TC6M, no qual o paciente deve ser instruído a caminhar a maior distância na maior velocidade possível por um período de seis minutos, tem baixo custo operacional, já que pode ser feito em corredores internos de 30 metros

de extensão, de acordo com diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS)<sup>46</sup>, ou de 20 metros de extensão com a mesma acurácia, de acordo com estudo brasileiro<sup>49</sup>.

A capacidade aeróbica (CA) reflete a condição física individual e é o padrão-áureo para a avaliação da capacidade cardiorrespiratória. O melhor índice é o pico de exercício (VO<sub>2</sub> de pico), medido pelo consumo máximo de oxigênio em um teste cardiopulmonar de pico, que analisa a habilidade máxima do sistema cardiovascular de entregar oxigênio ao músculo esquelético exercitado e de extrair oxigênio do sangue<sup>50</sup>. Dharancy et al.<sup>51</sup> estudaram a CA de uma coorte de 135 pacientes encaminhados para avaliação pré-TxH com objetivo de analisar o valor prognóstico da VO<sub>2</sub> de pico nos desfechos tempo de hospitalização e necessidade da administração de O<sub>2</sub> depois do procedimento. Desses pacientes, 54% apresentaram disfunção grave (definida como valores abaixo de 60% do predito). Cinco fatores predisseram a VO<sub>2</sub> de pico: idade acima de 52 anos, sexo masculino, maior escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), menor taxa de hemoglobina e tabagismo. No momento da análise, somente 34% dos pacientes haviam sido submetidos ao TxH. Pacientes mais comprometidos tiveram tendência a maior tempo de internação e maior necessidade de suporte respiratório com oxigênio. Em relação ao valor prognóstico, VO<sub>2</sub> de pico abaixo da esperada e um maior escore MELD foram associados a menor sobrevida em 12 meses. Os autores sugerem que candidatos ao TxH possam ter maior risco de disfunção grave da CA, de modo que essa relaciona-se com a função hepática e a sobrevida em 12 meses.

### **2.3.2 Ecocardiograma de estresse com dobutamina (EED)**

Enquanto o ecocardiograma em repouso avalia a função e estrutura cardíaca, o ecocardiograma de estresse pode ser usado para avaliar o funcionamento do coração sob estresse, desencadeado por exercício em uma esteira ou por medicação, como a dobutamina. O estresse desencadeia isquemia de uma das paredes cardíacas, o que pode ser identificado no teste.

Em cirróticos, devido à sua baixa tolerância ao esforço, o EED é usado preferencialmente<sup>52</sup>. Por isto, ele é o método diagnóstico mais estudado para estratificação de risco cardíaco de pacientes em avaliação pré-TxH e um dos métodos diagnósticos em análise nesta pesquisa. A acurácia diagnóstica dos testes provocativos de isquemia varia de acordo com a probabilidade pré-teste de DAC. A

avaliação não invasiva pela EED tem seu maior valor clínico na população com risco intermediário de DAC. Comparando-se EED com teste ergométrico, o primeiro possui maior sensibilidade (88% x 67%) e especificidade (83% x 71%)<sup>53,54,55</sup>.

É, portanto, essencial entender a acurácia deste teste na população pré-TxH. Umphrey et al.<sup>56</sup> analisaram retrospectivamente desfechos de 157 pacientes (de uma coorte de 284) que haviam realizado EED antes do TxH. O objetivo foi avaliar se variáveis clínicas e do EED seriam preditoras de eventos cardiovasculares graves na cirurgia ou até 4 meses depois do procedimento. Dez por cento dos 157 pacientes com EED negativo para isquemia ou inconclusivo (incapacidade de atingir a frequência cardíaca (FC) máxima predita) apresentaram eventos graves, incluindo dois óbitos. A maioria dos desfechos, incluindo os óbitos, ocorreu durante a cirurgia. Variáveis associadas aos desfechos: incapacidade de atingir mais de 82% da FC máxima predita, escore MELD > 24 e produto da taxa de pico de pressão durante o EED < 16.332. Assim, o achado mais relevante foi um alto valor preditivo negativo para o EED normal (96%)<sup>56</sup>. Singhal et al.<sup>57</sup> chegaram a conclusões semelhantes - 27,9% dos pacientes submetidos ao EED precisaram interromper o exame precocemente, sendo arritmias e hipotensão as principais causas. Necessidade de interrupção precoce do EED por sintomas ou alterações eletrocardiográficas, seja em vigência de betabloqueadores ou não, parece ser preditor de eventos cardíacos no pós-TxH e merece investigação mais cuidadosa. Snipelisky et al.<sup>58</sup> avaliaram a relação da gravidade da DAC identificada ao cateterismo cardíaco (CAT) com os achados do EED. Baseados nos achados do EED, os pacientes foram classificados em três grupos: não isquêmicos, isquêmicos e inconclusivos. Um número similar de pacientes no grupo não isquêmico apresentou DAC leve, moderada ou grave ao CAT, quando comparado ao grupo isquêmico. A conclusão foi que EED pode não se correlacionar acuradamente com a gravidade da DAC em pacientes em avaliação pré-TxH. Um estudo norte-americano analisou, retrospectivamente, 105 pacientes que tinham sido submetidos ao EED e CAT antes do TxH, dos quais 14 tinham DAC conhecida e 27 não atingiram a FC máxima esperada. Nos demais 64 pacientes, o EED apresentou baixa sensibilidade (13%), alta especificidade (85%), baixo valor preditivo positivo (22%) e um valor preditivo negativo intermediário (75%) para DAC obstrutiva. A conclusão foi que EED como teste de rastreio para candidatos a TxH tem baixa sensibilidade e que métodos alternativos ou adicionais de melhor acurácia são necessários para a adequada estratificação de risco pré-TxH<sup>59</sup>. Donovan et al.<sup>60</sup>

analisaram exames e desfechos de 190 pacientes cirróticos submetidos a ecocardiograma pré-TxH. Destes, 165 fizeram também um EED e em 125, foi executada pesquisa de shunt intrapulmonar. Dos pacientes submetidos ao EED, 148 (89%) não apresentaram isquemia em repouso ou em estresse, 11 (7%) apresentaram isquemia induzida pelo estresse (cinco deles já com alterações de parede em repouso) e 6 (4%) com alterações em repouso sem isquemia induzível pelo estresse. CAT foi feito em 9 dos 11 pacientes com isquemia induzida (3 com DAC significativa) e em 9 pacientes sem isquemia ao EED (um destes com DAC trivascular submetido posteriormente à cirurgia de revascularização miocárdica). Dos pacientes arrolados, 71 foram posteriormente submetidos ao TxH. Dentre eles, ocorreu um IAM, quatro disfunções agudas de ventrículo esquerdo, 10 arritmias e 39 edemas pulmonares. Nenhum parâmetro do ecocardiograma efetuado no pré-TxH, incluindo isquemia no EED, correlacionou-se com as complicações cardíacas apresentadas. No entanto, nenhum dos 145 pacientes com EED negativo para DAC e não submetidos à CAT apresentaram complicações relacionadas à esta no pós-TxH<sup>60</sup>.

Revisão sistemática e meta-análise (sete estudos, N=580 pacientes) avaliou ao impacto do EED em detectar DAC e prever mortalidade peri-operatória e eventos cardíacos a longo prazo em pacientes submetidos a TxH. A capacidade do EED para detectar DAC teve sensibilidade de 32%, especificidade 78%, valor preditivo positivo (VPP) de 37% e valor preditivo negativo (VPN) de 75%. Para detecção de eventos cardíacos peri-operatórios maiores, o EED apresentou sensibilidade de 20%, especificidade de 99%, VPP de 33% e VPN de 98%. Finalmente, a capacidade do EED para avaliar eventos cardíacos a longo prazo mostrou sensibilidade de 50%, especificidade de 99%, VPP de 33% e VPN 99%. Os autores concluem que o EED tem impacto limitado na detecção de DAC em candidatos a TxH. Mas, entre estes pacientes, este teste aparenta ter alto valor preditivo negativo para eventos cardíacos peri-operatórios e a longo prazo<sup>61</sup>.

### **2.3.3 Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM)**

A CPM permite o estudo da perfusão e da função miocárdica em repouso e estresse para o diagnóstico e manejo de DAC. Requer a infusão intravenosa de contraste radioativo, com um sistema de câmera especial, uma tomografia de

emissão de fóton único. Essas imagens são adquiridas por meio de estresse farmacológico ou por exercício, fornecendo informações sobre a perfusão, viabilidade e função sistólica do miocárdio<sup>62</sup>.

Oprea-Lager et al.<sup>63</sup> avaliaram CPM como preditor de desfechos adversos no pós-TxH. Para posterior comparação, os pacientes foram divididos em três subgrupos, de acordo com resultados da CPM: CPM normal, com defeito reversível e com defeito de perfusão fixo. A taxa de sobrevida em um ano pós-TxH foi de 89,7%, 71,4% e 84,6%, respectivamente. *Hazard ratio* para risco de morte por qualquer causa em um ano depois do transplante foi de 3,17, quando comparando o grupo de defeito de perfusão reversível com o grupo sem defeito de perfusão (causa mais comum de morte: infecção). Apesar de ser a taxa de mortalidade maior em pacientes com teste positivo para isquemia, o estudo não atingiu poder suficiente para análise multivariada, havendo a sugestão de investigações adicionais, tendo em vista a utilidade da CPM na estratificação de risco para DAC<sup>63</sup>. Pesquisadores da Universidade de Pádua investigaram, prospectivamente, uma coorte de 24 pacientes (79% com pelo menos um fator de risco para DAC, sendo obesidade o mais frequente) em lista de espera para TxH. A avaliação cardíaca incluiu, entre outros exames, realização de ECG, raio-X de campos pulmonares, monitorização Holter 24 horas e CPM com dipiridamol. Dois pacientes com defeito fixo de perfusão na CPM realizaram CAT, que foi normal (um terceiro paciente foi a óbito enquanto aguardava o procedimento). Vinte e três pacientes foram submetidos ao TxH e nenhum evento cardíaco foi descrito durante a cirurgia ou no seguimento de  $86,7 \pm 9,5$  meses depois do transplante. Os autores concluíram que CPM tem papel muito limitado na avaliação de cirróticos em lista de espera para TxH, acreditando que as alterações encontrados no exame cintilográfico – e não confirmadas no CAT – sejam secundárias à anormalidade do tônus da microcirculação coronária<sup>64</sup>. Zoghbi et al.<sup>65</sup> estudaram 87 pacientes submetidos à CPM na avaliação pré-TxH. No serviço em que o estudo foi desenvolvido (Universidade de Alabama, Birmingham), CPM é feita em pacientes com DM, DAC conhecida, fatores de risco coronarianos ou sintomas sugestivos de DAC. Destes, 8% tiveram estudos alterados, porém de baixo risco. CAT pré-operatório foi efetuado em 34 pacientes, que apontou mínima a nenhuma doença em 78% deles. DAC moderada foi diagnosticada em dois pacientes, e grave em outros dois (um foi submetido à angioplastia percutânea pré-TxH e o outro

submetido à cirurgia simultânea de revascularização miocárdica e transplante hepático). A taxa cumulativa de ausência de eventos cardíacos em 2 anos foi de 98%, significativamente menor em pacientes sem DAC (90% vs 98%). Os autores sugerem, então, que CPM normal tem um valor preditivo negativo alto para eventos cardíacos pós-operatórios precoces e tardios<sup>65</sup>.

## 2.4 ANÁLISE CORONARIANA POR MÉTODOS DE IMAGEM

### 2.4.1 Calcificação de artérias coronárias (CAC)

CAC é um fator de risco para eventos adversos tanto na população geral quanto em pacientes já diagnosticados com DAC. Sua patogênese compartilha alguns caminhos em comum com a formação óssea, tendo relação com fatores de risco já identificados. A CAC resulta em redução da complacência vascular, respostas vasomotoras inadequadas e redução da perfusão miocárdica. Medidas medicamentosas mostram-se incapazes de controlar este fator de risco, associado com piores desfechos tanto na angioplastia quanto na cirurgia de revascularização miocárdica. Para identificar a calcificação das coronárias, é utilizada tomografia com múltiplos detectores e para quantificá-la emprega-se o escore de cálcio, considerado um marcador da presença e extensão da aterosclerose nessas artérias. O escore é medido para cada uma das artérias coronárias (carga de placas cardíacas calcificadas). A calcificação é definida como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 unidades Hounsfield (HU) e área  $\geq 3$  pixels adjacentes (pelo menos  $1 \text{ mm}^2$ ). Pode ser calculada a partir da soma ponderada das densidades acima de 130 HU (escore de Agatston). Aceita-se que o escore de cálcio traga as seguintes informações: a) escore de cálcio negativo (igual a zero), indica uma baixa probabilidade de doença arterial coronariana e de eventos cardiovasculares futuros; b) escore de cálcio positivo (maior que zero), confirma a presença de algum grau de doença arterial coronariana. Um valor de escore de cálcio alto (maior que 400 ou maior que o percentil 75 para a idade e sexo) significa risco moderado a alto de eventos clínicos em 2-5 anos<sup>66,67,68</sup>. McAvoy et al.<sup>69</sup> publicaram, em 2008, estudo avaliando prevalência e utilidade de CAC em cirróticos em lista de espera para TxH (N = 101 pacientes, 66 deles homens), utilizando o escore de Agatston. A mediana do escore foi 40 UI (grau leve de calcificação).

Calcificação moderada ou superior foi identificada em 37,6% dos pacientes e 19,9% em um grupo de alto risco. Após a análise multivariada, CAC foi significativamente associada à idade, pressão arterial sistólica, glicemia de jejum, número de achados da síndrome metabólica e número de vasos acometidos. Portanto, foi identificada alta porcentagem de doença coronária oculta. Houve uma forte relação entre valores de CAC e outros fatores de risco conhecidos para DAC. Entretanto, a utilidade de fazer essa investigação de forma rotineira em cirróticos em lista de espera necessita de outros estudos<sup>69</sup>.

#### **2.4.2 Tomografia Computadorizada de Coronárias (TCC)**

A TCC é realizada em tomógrafos denominados de multi-detectores com pelo menos 16 cortes por rotação. Utiliza radiação ionizante e contrastes iodados, e sua principal aplicação clínica é centrada no diagnóstico da doença coronária. É exame de rastreio para DAC, com uma alta acurácia diagnóstica, possuindo um valor preditivo negativo descrito de 98-100% para pacientes em populações selecionadas. Poderia ser considerado como exame de triagem não invasivo pelo seu custo inferior a EED e não apresentar alteração em vigência de betabloqueadores<sup>70,71,72,73,74</sup>.

Chae et al.<sup>75</sup> efetuaram estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a relevância clínica deste exame, analisando 247 pacientes encaminhados para avaliação cardíaca pré-TxH entre 2010 a 2011. TCC foi feita em pacientes com investigação cardíaca negativa, incluindo CPM. A TCC identificou DAC em 27 pacientes (18 com envolvimento leve a moderado de um vaso, 7 de dois vasos e 2 de três vasos). Não houve eventos adversos após o exame. Como nenhum paciente apresentava DAC grave, nenhum deles foi submetido à CAT. Não foram registrados eventos adversos pós-TxH relacionados com os resultados da TCC que, parece, poderia ser usada na avaliação desses candidatos, que em geral apresentam comprometimento do estado geral<sup>75</sup>. Informações prestadas pela TCC foram semelhantes às obtidas pelo EED pré-TxH<sup>76</sup>, assim que, dependendo das condições locais e de custo benefício, poderia ser incorporada na avaliação desse grupo de pacientes.

### **2.4.3 Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC)**

A RMC, técnica baseada no uso da radiofrequência em tecidos submetidos a um campo magnético, não utiliza radiação ionizante ou contrastes nefrotóxicos, sendo um dos métodos de maior segurança no diagnóstico cardiovascular. Possui vantagens óbvias na avaliação estrutural, funcional e fisiológica cardíaca, demonstrando superioridade em relação a métodos usuais de avaliação cardíaca, como o ecocardiograma, o EED e a CPM<sup>77,78,79</sup>. Parece ser um exame seguro para pacientes em lista de espera para TxH<sup>80</sup>.

### **2.4.4 Cineangiocoronariografia Coronariana (CAT)**

CAT é o exame padrão-áureo para avaliar a presença de DAC, pois além de possibilitar o estudo aprofundado do leito coronariano permite, também, atitudes terapêuticas. O principal objetivo de submeter um paciente ao EED ou à CPM é definir a necessidade de angiografia coronariana e posterior terapia da DAC, se presente. Atualmente, recomenda-se o acesso radial nesta situação em detrimento do femoral por menor risco de complicações locais, sem aumento da mortalidade<sup>81</sup>.

Tiukinhoy-Laing et al.<sup>4</sup> realizaram estudo com objetivo de descrever achados angiográficos em uma coorte de pacientes de meia idade, com doença hepática terminal em avaliação para transplante hepático. Para tanto, analisaram, retrospectivamente, 161 cirróticos atendidos consecutivamente e com idade superior a 45 anos, encaminhados para CAT (lado direito e esquerdo) como parte de investigação pré-TxH. CAT foi realizada independentemente de os pacientes terem realizado testes não invasivos ou história de DAC (doentes com história de infarto do miocárdio ou de revascularização miocárdica foram excluídos da análise). Fatores de risco coronarianos foram comuns nessa coorte – 50% apresentavam hipertensão arterial e/ou DM e 32% eram tabagistas ativos ou inativos. Houve alta prevalência de DAC nesta coorte – 60% com lesões coronarianas, 36% com DAC leve e 20% grave. Pacientes com DAC moderada a grave previamente desconhecida tiveram maior probabilidade de serem mais velhos, do sexo masculino ou ter história de hipertensão arterial ou DM. Pacientes sem fatores de risco ou com somente um fator além da idade tiveram uma baixa probabilidade de DAC. Por conseguinte, pacientes

com dois ou mais fatores de risco cardíacos além da idade tiveram tendência positiva significativa para a presença de DAC moderada ou grave<sup>4</sup>. Para analisar segurança desse exame em cirróticos em lista de espera para transplante, Russo et al.<sup>82</sup> compararam cirróticos submetidos à angioplastia coronariana e em tratamento antiplaquetário com um grupo controle de cirróticos, emparelhados por idade e sexo, que não tinham realizado angioplastia nem usavam antiplaquetários. Candidatos a TxH com dois ou mais fatores de risco para DAC (> 60 anos, fumantes, diabéticos, hipertensos, história pessoal ou familiar de DAC) foram submetidos à cateterização cardíaca e recebiam *stent* coronário caso preenchessem determinados parâmetros. Entre 423 pacientes cirróticos encaminhados para avaliação cardíaca pré-TxH, 16 (3,8%) foram submetidos à angioplastia coronariana com *stent* seguido por tratamento via oral com dupla antiagregação plaquetária por 30 dias, seguido pelo uso isolado de ácido acetilsalicílico. No seguimento, nove dos pacientes que fizeram angioplastia foram submetidos ao TxH. Enquanto aguardavam o TxH, dois desses pacientes que usavam ácido acetilsalicílico morreram por hemorragia variceal (12,5%) contra 2 do grupo controle (6%) ( $p = 0,86$ ). Desse modo, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que fez angioplastia e o grupo controle depois do transplante em relação ao tempo de internação hospitalar, mortalidade e necessidades de transfusão. Os autores concluem que aparenta ser seguro submeter cirróticos sem varizes à angioplastia coronariana com *stent* seguido por anti-agregação plaquetária e ao TxH. No entanto, devido aos dois casos de óbito por hemorragia variceal, alertam que mais estudos, com maior número de pacientes, são necessários para entender os riscos associados na população de cirróticos com varizes<sup>82</sup>.

Com os mesmos objetivos, pesquisadores de Los Angeles, USA, estudaram retrospectivamente 16 pacientes com doença hepática terminal, DAC hemodinamicamente significativa identificada durante avaliação cardíaca pré-TxH e submetidos à intervenção coronária percutânea. Não registraram óbito intra-hospitalar, eventos cardíacos graves ou óbitos em até 30 dias após o procedimento. Todos os 16 pacientes foram liberados para o TxH dentro de 30 dias após a angioplastia, nove foram efetivamente listados e três submetidos ao TxH (entre 50-136 dias após o procedimento). Um paciente, depois do transplante, apresentou infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, sendo submetido à nova angioplastia, com resolução do quadro e estabilidade clínica. Os autores concluem

que a angioplastia coronariana no advento de DHT e plaquetopenia aparenta ser um procedimento seguro, porém sugerem novos trabalhos para analisar desfechos clínicos pós-TxH<sup>83</sup>. Yong et al.<sup>84</sup> delinearam um estudo para avaliar o impacto da DAC multivascular na mortalidade pós-TxH. Foram arrolados 47 pacientes submetidos à CAT e posteriormente transplantados, entre 2004 e 2007. Vinte e um pacientes apresentavam DAC, 15 deles multivascular. Entre os pacientes transplantados, quando comparada com a ausência de DAC, a presença de doença multivascular relacionou-se com maior mortalidade (27% vs 4%; P = 0,046), maior tempo de internação (22 vs 15 dias; P= 0, 050) e necessidade de drogas vasopressoras depois do transplante 27% vs 4%; P = 0.029). A presença de DAC em geral ou a gravidade de estenose em uma coronária não tiveram relação com mortalidade. Os autores concluem que a presença de DAC multivascular, mesmo na ausência de estenose grave das coronárias, pode correlacionar-se com pior prognóstico no pós-TxH. Portanto, CAT na avaliação pré-TxH poderia servir como fator prognóstico de desfechos pós-transplante<sup>84</sup>.

## 2.5 CARDIOPATIA ESPECÍFICA DA CIRROSE

### 2.5.1 Cardiomiopatia cirrótica

Pacientes com cirrose avançada podem desenvolver uma síndrome clínica chamada de cardiomiopatia cirrótica, caracterizada por resposta contrátil menos efetiva ao estresse e/ou alteração do relaxamento diastólico<sup>85</sup>. Sua real prevalência é desconhecida, pois a entidade geralmente é assintomática. Devido à presença de sintomas serem comuns em cirróticos sem cardiomiopatia cirrótica - intolerância aos exercícios, fadiga e dispnéia, por exemplo - a entidade é, comumente, mal diagnosticada. Por consequência, sua história natural não está bem caracterizada e a ausência de sintomas, principalmente nas fases iniciais, mascara e atrasa o diagnóstico – manifestando-se a síndrome em situações de demanda maior, como infecções ou mesmo o transplante hepático. Contudo, o prolongamento do intervalo QT, no ECG, considerado o sinal mais precoce da cardiomiopatia cirrótica, deve alertar o médico sobre essa possível situação<sup>85</sup>.

Até o momento, não há nenhum teste diagnóstico específico capaz de identificar pacientes com esta condição, sendo necessário utilizar uma combinação

de métodos<sup>86,87,88</sup>. Cirróticos em lista de espera estão sujeitos a uma série de eventos quando a presença de cardiomiopatia cirrótica pode ter um impacto importante. Em particular, a disfunção diastólica pode ter consequência grave nas situações que determinam uma sobrecarga de volume a ventrículo não complacente, como, por exemplo, inserção de *shunt* transjugular portossistêmico intra-hepático, síndrome hepatorenal ou sangramento digestivo. Não há um tratamento específico para a cardiomiopatia cirrótica, sendo os pacientes tratados como portadores de insuficiência cardíaca de qualquer etiologia (restrição de sódio e manejo cuidadoso de pré e pós-carga). Inibidores da enzima conversora de angiotensina são contraindicados por exacerbarem a redução da resistência vascular periférica. Após o TxH há recuperação do quadro em 6-12 meses<sup>87,89</sup>. Não aparenta haver diferença seja a etiologia da cirrose o álcool ou as demais etiologias<sup>90</sup>.

## 2.6 COMPLICAÇÕES CARDIOPULMONARES EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA E/OU HIPERTENSÃO PORTAL

### 2.6.1 Síndrome hepatopulmonar (SHP)

A SHP caracteriza-se por deficiência na oxigenação arterial induzida por vasodilatação pulmonar na presença de doença hepática<sup>91</sup>. O diagnóstico da SHP requer a presença de: 1) doença hepática (mais comumente cirrose com hipertensão portal); 2) vasodilatação intrapulmonar e 3) hipoxemia arterial resultando de troca gasosa anormal em razão da presença de *shunts* intrapulmonares<sup>9,83,92</sup>. Estima-se ocorrer em 10% de todos cirróticos com hipertensão portal e em 33% dos cirróticos em avaliação para TxH<sup>93,94,95</sup>. Pacientes com SHP podem ser assintomáticos, mas, comumente, apresentam algum grau de dispneia, comprometimento da qualidade de vida e menor capacidade funcional<sup>94,96</sup>. Os sintomas de dispneia podem ser mais pronunciados na posição bípede (platipneia) em razão de as vasodilatações serem mais proeminentes na base pulmonar e o consequente maior *shunt* quando o paciente está de pé.

O diagnóstico da SHP foi revisado recentemente<sup>86</sup> citando-se aqui, apenas, a importância da ecocardiografia bidimensional transtorácica com contraste. Nesse método, uma solução salina agitada, usada como contraste, é injetada através da veia cubital. Opacificação do átrio esquerdo pelas microbolhas (60-90  $\mu\text{m}$ ),

resultantes da agitação da solução salina, dentro de 3 a 6 ciclos cardíacos, após a opacificação das câmaras direita e esquerda, indica presença de leito vascular dilatado (na ausência de vasodilatações vasculares e de *shunt* intra-atrial, as microbolhas ficam presas dentro da vascularização pulmonar, pois os capilares normais têm diâmetro menor que 15  $\mu\text{m}$ , assim que as microbolhas não passam através deles). Na presença de *shunts* intracardíacos, as microbolhas serão visualizadas nas cavidades cardíacas esquerdas antes do terceiro ciclo cardíaco. O ecocardiograma com contraste é capaz de detectar *shunt* antes de haver alterações nos gases sanguíneos e os parâmetros usuais do ecocardiograma não diferiram entre pacientes com e sem SHP<sup>97</sup>. Atualmente, não há medidas clínicas efetivas para a SHP, sendo o TxH o único tratamento efetivo<sup>86,98</sup>.

### **2.6.2 Hipertensão portopulmonar (HPP)**

HPP caracteriza-se pela presença de hipertensão pulmonar e hipertensão portal, na presença (mais comumente) ou ausência de doença hepática<sup>86,99,100</sup>. Critérios hemodinâmicos para diagnóstico de HPP incluem: pressão arterial pulmonar média > 25 mmHg, resistência vascular > 240 dinas/s/cm<sup>2</sup> e pressão de oclusão da artéria pulmonar  $\geq$  15 mmHg. Estima-se que HPP ocorra em 5-6% dos casos de cirrose avançada, sendo a gravidade definida pelos valores da pressão arterial pulmonar média: leve (entre 25-35 mmHg), moderada (entre 35-45 mmHg) e grave (> 45 mmHg). Habitualmente os pacientes permanecem assintomáticos por um longo período de tempo. Com a evolução do quadro podem apresentar dispneia aos exercícios, fadiga, dor torácica, ortopneia e dispneia em repouso. Para HPP leve nenhum tratamento é necessário, sendo os resultados do TxH similares a de pacientes sem HPP. Para os casos moderados e graves os resultados do TxH são imprevisíveis – em alguns pacientes há melhora progressiva do quadro enquanto para outros os sintomas persistem e podem mesmo se agravar. Em muitos centros o TxH é contraindicado para pacientes com HPP grave (pressão arterial pulmonar > 45 mmHg), sendo recomendado que sejam medicados com o objetivo de atingir pressão arterial pulmonar < 35 mmHg para então serem transplantados<sup>86,99,100</sup>. Outras ferramentas passíveis de análise em um ecocardiograma pré-TxH, como a taxa de velocidade de regurgitação tricúspide de pico pela integral do tempo de velocidade do efluxo de ventrículo direito<sup>101</sup> foram analisados com resultados

premissores como substitutos para o estudo hemodinâmico pulmonar, já que a pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) apresenta uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 77%<sup>102</sup>. Pacientes com HPP moderada a grave submetidos ao TxH têm piores desfechos, sendo um grupo cuja análise de risco-benefício deve ser cuidadosamente pesada<sup>103</sup>.

## 2.7 POPULAÇÃO ESPECIAL

### 2.7.1 Polineuropatia amiloidótica Familiar

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), uma das amiloidoses familiares, é uma doença metabólica causada por alterações no gene que codifica a transtirretina (TTR). Na mutação mais prevalente no Brasil, a substituição de uma adenina por uma guanina no éxon 2 leva à substituição de uma valina original por uma metionina na posição 30 (TTR Val30Met)<sup>104</sup>. Em consequência, há deposição de substância amiloide principalmente em fibras nervosas – com alterações em vários sistemas do organismo. Considerando que a TTR é produzida basicamente no fígado, o TxH é, atualmente, o tratamento mais efetivo da doença<sup>104</sup>.

Acosta et al.<sup>105</sup> investigaram, nos anos 90, achados de ecocardiografia e do eletrocardiograma, realizados na avaliação cardíaca pré-TxH de 15 pacientes com PAF. Não encontram alterações relevantes no eletrocardiograma, exceto redução na taxa de complacência ventricular. Apesar de que possa ocorrer infiltração cardíaca em pacientes com PAF, nesta amostra a única alteração identificada foi na função diastólica<sup>105</sup>.

### 2.7.2 Cirrose na infância

Ozçay et al.<sup>106</sup> realizaram, na Turquia, estudo caso-controle, considerando como casos 22 crianças cirróticas (média de idade 5 anos, 50% sexo masculino) encaminhadas para avaliação cardiológica pré-TxH, e como controles 22 crianças híginas, emparelhadas por idade e sexo. As causas de cirrose mais comuns foram atresia biliar (n = 6) e doença de Wilson (n = 4); 50% delas eram Child-Pugh C. Os casos fizeram avaliação cardiológica completa, mas os controles apenas ecocardiografia, assim que os autores basicamente compararam os resultados desses

exames em casos e controles. Os casos apresentavam função sistólica preservada a menos que o coração estivesse envolvido na doença de base e aumento - em comparação com os controles - da espessura da parede do ventrículo esquerdo, o que se relaciona com disfunção diastólica<sup>106</sup>.

### 2.7.3 Insuficiência Hepática Fulminante

Pacientes que requerem TxH por Insuficiência Hepática Fulminante (IHF) têm um *status* cardíaco e fisiológico basal diferente do hepatopata crônico com DHT. Na maior parte das vezes, a avaliação cardiológica desses pacientes deve ser feita da mesma maneira que para outras cirurgias não cardíacas<sup>9</sup>. Raval et al<sup>107</sup>, em uma revisão, sugere que esses pacientes devem ser submetidos principalmente a um ecocardiograma para avaliar a função ventricular e identificar HAP. Dado a extensão de variações no estado dos fluídos e estresse hemodinâmico associado com esta situação, pacientes com disfunção ventricular devem ser monitorados de perto para evitar sobrecarga volêmica peri-TxH<sup>107</sup>.

## 2.8 AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA E PROGNÓSTICO PÓS-TXH

A avaliação cardiológica pré-TxH permite que DAC seja identificada precocemente, estratificando melhor o risco dos pacientes e tomando medidas preventivas para eventos adversos cardíacos, e excluindo pacientes cujo risco é proibitivo<sup>108</sup>. Por exemplo, Dec et al.<sup>109</sup>, em uma série de casos publicada há 20 anos, identificou um risco de IAM de 5% nos seus pacientes, e uma mortalidade cardíaca inferior a 3%<sup>109</sup>.

No entanto, reconhece-se cada vez mais que, talvez devido ao envelhecimento da população candidata ao TxH na última década, esse grupo de pacientes está em alto risco para DAC, mesmo se assintomáticos. Isto se relaciona a piores desfechos. A identificação dos pacientes em risco, portanto, torna-se mandatória. Todavia, a análise de risco é dificultada pela sua baixa acurácia e falta de validação de alguns métodos, sendo necessária muitas vezes a angiografia coronariana, mais invasiva e com seus riscos inerentes nesta população em especial. Porém, mesmo identificando-se os pacientes acometidos por DAC, as

características inerentes à DHT torna difícil o manejo medicamentoso desses pacientes<sup>5</sup>.

Com o objetivo de avaliar o peso da DAC silenciosa no grupo de pacientes pré-TxH, Fili et al.<sup>110</sup> delinearam um estudo para avaliar a eficácia da avaliação cardiológica pré-TxH empregada rotineiramente. Foram arrolados 627 candidatos a TxH entre julho de 1999 e janeiro de 2006. Os 611 pacientes sem sintomas sugestivos de DAC foram avaliados com um protocolo detalhado, com ECG, ecocardiograma e exame de estresse cardíaco. CAT foi feito em 30 pacientes com exame de estresse positivo e apenas dois desses apresentaram DAC significativa. No grupo deste estudo, não houve evento coronariano nem mortalidade cardíaca peri-operatória. Os autores concluem que não houve melhora do prognóstico com um protocolo de avaliação de risco cardíaco detalhado, levando a acreditar que o custo desta abordagem pode ser desnecessariamente alto para sua baixa eficácia<sup>110</sup>. Plotkin et al.<sup>6</sup>, em um estudo de 1996, analisaram 32 pacientes com DAC diagnosticada submetidos a TxH entre 1990 e 1994. Destes, nove foram manejados clinicamente, um com angioplastia e 22 por cirurgia de revascularização miocárdica, sendo duas feitas durante o TxH. A mortalidade global dessa amostra foi de 50%, com uma morbidade de 81%, sendo maior no grupo de terapia clínica. A mortalidade em três anos nessa amostra foi de 75%, 36% e 57% para UNOS *status* I, II e III contra uma esperada 44,6%, 28% e 20,3%, respectivamente. Os autores sugerem que se deve pesar com muito cuidado a oferta de órgãos a pacientes com DAC, devido ao alto risco de eventos adversos<sup>6</sup>.

Em contrapartida, Wray et al.<sup>7</sup> publicaram em 2013 um estudo de coorte histórica, em que foram incluídos pacientes que receberam TxH em sete centros em um período de 12 anos e que tivessem sido submetidos a um CAT pré-operatório. Foram analisados 630 pacientes, divididos em dois subgrupos – o DAC+ composto por 151 sujeitos com DAC obstrutiva e o DAC- por 479 com DAC não obstrutiva. A sobrevida comparada entre os grupos DAC+ (tanto com lesão severa com estenose acima de 70% (n = 96) quanto moderada com estenose entre 50-70% (n = 55)) e com o grupo DAC- foram estatisticamente iguais. Os autores concluem que, tendo em vista o tratamento atual de DAC empregado pré-TxH, a sobrevida pós-TxH não é significativamente alterada pela presença de DAC obstrutiva<sup>7</sup>.

Diedrich et al.<sup>111</sup> estudaram 42 pacientes selecionados retrospectivamente com DAC conhecida submetidos a TxH, pareando-os com um grupo de mesmo

tamanho sem história de DAC, com o objetivo de avaliar se esse grupo de pacientes ainda deve ser considerado distintamente como um grupo de alto risco. A mortalidade foi maior no grupo DAC em um ano (5 x 1) e 3 anos (11 x 3). Dessa forma, foi menor do que anteriormente descrito. Os autores concluem que apesar do desfecho dos pacientes com DAC submetidos a TxH ter melhorado comparado com séries históricas, esses desfechos ainda são inferiores, apesar das melhorias em seleção e manejo deste grupo<sup>111</sup>.

### 3 JUSTIFICATIVA

O impacto do acometimento cardíaco em vigência de DAC vem mudando conforme a população arrolada para TxH vem envelhecendo. Ademais, o grupo de doentes com EHNA – sabidamente de risco para doenças cardiovasculares - vem aumentando em proporção e número nas listas de espera para transplante hepático. Torna-se, assim, evidente a necessidade de identificar pacientes de risco para DAC, dado a piora de desfechos no pós-TxH, quando não adequadamente tratados. Protocolos de avaliação cardiológica, no entanto, são falhos na sua sustentação baseada em evidências científicas tanto sobre acurácia quanto sobre custo-benefício. Maiores investigações e análise minuciosa da literatura disponível são necessárias, e isso vem ao encontro do tema desta dissertação, que consiste em uma revisão sistemática e meta-análise sobre os três principais testes empregados nesta avaliação: EED, CPM e CAT.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a sensibilidade e especificidade do EED e CPM para avaliar a presença de DAC em pacientes cirróticos em avaliação cardiológica pré-TxH, tendo o CAT como padrão-áureo.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar ou estimar o risco relativo do EED positivo para a mortalidade e eventos cardíacos maiores no pós-TxH.
- b) Determinar ou estimar o risco relativo da CPM positiva para a mortalidade e eventos cardíacos maiores no pós-TxH.
- c) Determinar ou estimar o risco relativo do CAT positivo para mortalidade e eventos cardíacos maiores no pós-TxH.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Xia VW, Taniguchi M, Steadman RH. The changing face of patients presenting for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13:280–4.
2. Kim WR, Lake JR, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, Wainright JL et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 2015; 15(suppl 2):1-28.
3. McCaughan GW, Crawford M, Sandroussi C, Koorey DJ, Bowen DG, Shackel NA, et al. Assessment of adult patients with chronic liver failure for liver transplantation in 2015: who and when? *Intern Med J* 2016; 46(4):404-12.
4. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Blei A, Flamm S et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006; 98:178-81.
5. Ehtisham J, Altieri M, Salamé E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: pretransplant assessment and management. *Liver Transpl* 2010; 16(5):550-7.
6. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; 2:426-30.
7. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant* 2013; 13(1):184-91.
8. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11502-21.
9. Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(6):1407-32.

10. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al.; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012; 126(5):617-63.
11. Bodaneze LC. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Pocket Book 2013-2015. Disponível em [http://publicacoes.cardiol.br/2014/img/pockets/POCKETBOOK\\_2015\\_Interativa.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/img/pockets/POCKETBOOK_2015_Interativa.pdf). Acessado em 02/07/2016.
12. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 74(7):1007-12.
13. Tolman KG, Dalpiaz AS. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(6):1153-63.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-85.
15. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol*. 2010; 53(4):713-8.
16. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007; 191(2):235-40.

17. Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012; 56(5):1741-50.
18. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013; 57(4):1651-3.
19. Souk K, Al-Badri M, Azar ST. The safety and benefit of statins in Liver Cirrhosis: a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015, 123(10):577-80.
20. Zaky A, Bendjelid K. Appraising cardiac dysfunction in liver transplantation: an ongoing challenge. *Liver Int*. 2015; 35(1):12-29.
21. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective  $\beta$ -Blockers and Survival in Patients With Cirrhosis and Ascites: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1096–104.
22. Feely MA, Collins CS, Daniels PR, Kebede EB, Jatoi A, Mauck KF. Preoperative testing before noncardiac surgery: guidelines and recommendations. *Am Fam Physician*. 2013; 87(6):414-8.
23. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Pieruzzi F, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116(12):851-9.
24. Henriksen JH, Gülberg V, Fuglsang S, Schifter S, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Q-T interval (QT(C)) in patients with cirrhosis: relation to vasoactive peptides and heart rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67(6):643-53.

25. Kosar F, Ates F, Sahin I, Karıncaoglu M, Yildirim B. QT interval analysis in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Angiology*. 2007; 58(2):218-24.
26. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, Volpin R, Bortoluzzi A, Bombonato G, et al. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jpn Heart J*. 1998; 39(3):321-9.
27. Zambruni A, Trevisani F, Di Micoli A, Savelli F, Berzigotti A, Bracci E, et al. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2008; 48(3):415-21.
28. Josefsson A, Fu M, Björnsson E, Kalaitzakis E. Prevalence of pre-transplant electrocardiographic abnormalities and post-transplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14:65.
29. Josesson A, Björnsson FM, Castedal M, Kalaitzakis E. Impact of cardiac dysfunction on health-related quality of life in cirrhotic liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27:393-8.
30. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *J Nucl Cardiol*. 2015; 22(1):162-215.
31. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiac disease evaluation and

management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(5):434-80.

32. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33(1):17-25.

33. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004; 10(2):174-82.

34. Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses*. 2012; 79(1):53-5.

35. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13(9):2395-401.

36. Bushyhead D, Kirkpatrick JN, Goldberg D. Pretransplant echocardiographic parameters as markers of posttransplant outcomes in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2016; 22(3):316-23.

37. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012; 94(6):646-51.

38. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 69(7):1364-9.

39. Wiesinger GF, Quittan M, Zimmermann K, Nuhr M, Wichlas M, Bodingbauer M, et al. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. *J Rehabil Med*. 2001; 33(6):260-5.

40. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Liang Y, Bhambhani Y, et al. A prediction model for estimating pulmonary oxygen uptake during the 6-minute walk test in organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007; 39(10):3313-6.
41. Duranti R, Laffi G, Misuri G, Riccardi D, Gorini M, Foschi M, et al. Respiratory mechanics in patients with tense cirrhotic ascites. *Eur Respir J.* 1997; 10(7):1622-30.
42. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology.* 1998; 27(5):1200-6.
43. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis - aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(7):765-77.
44. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med.* 2016; 55(8):863-70.
45. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela Cruz AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(3):628-33.
46. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS Statement on six minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:1287.
47. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, et al. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(29):3996-4001.
48. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini LA Jr, Monteiro MB, Marroni CA, Dias AS et al. Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory

muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1729-30.

49. Veloso-Guedes CA, Rosalen ST, Thobias CM, Andreotti RM, Galhardo FD, Oliveira da Silva AM, et al. Validation of 20-meter corridor for the 6-minute walk test in men on liver transplantation waiting list. *Transplant Proc.* 2011; 43(4):1322-4.

50. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J.* 2007; 83(985):675-82.

51. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation.* 2008; 27;86(8):1077-83.

52. Krahwinkel W, Ketteler T, Gödke J, Wolfertz J, Ulbricht LJ, Krakau I, et al. Dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J.* 1997; 18 Suppl D:D9-15.

53. Pellikka P, Nagueh S, Elhendy A, Kuehl C, Sawada S. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 41(9):1021-34.

54. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95 (5 supl.1):1-29.

55. Geleijnse M, Krenning BJ, Van Dalen B, Nemes A, Soliman O, Bosch JG. Factors affecting sensitivity and specificity of diagnostic testing: dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(11):1199-208.

56. Umphrey LG, Hurst RT, Eleid MF, Lee KS, Reuss CS, Hentz JG, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14(6):886-92.

57. Singhal A, Mukerji AN, Thomaides A, Karachristos A, Maloo M, Sanchez B, et al. Chronotropic incompetence on dobutamine stress echocardiography in candidates for a liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013; 11(6):546-53.
58. Snipelisky D, Levy M, Shapiro B. Utility of dobutamine stress echocardiography as part of the pre-liver transplant evaluation: an evaluation of its efficacy. *Clin Cardiol*. 2014; 37(8):468-72.
59. Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, Robin J, Davidson CJ, Rossi JS, et al. Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2008; 8(7):1523-8.
60. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1996; 61(8):1180-8.
61. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, Laurin JM, Satoskar R, Shetty K, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013; 29(8):1741-8.
62. Chareaonthaitawee P, Askew JW. Overview of stress radionuclide myocardial perfusion imaging. [UpToDate]. Disponível em: <[http://www.uptodate.com/contents/overview-of-stress-radionuclide-myocardial-perfusion-imaging?source=related\\_link](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-stress-radionuclide-myocardial-perfusion-imaging?source=related_link)>. Acessado em 14/12/2015.
63. Oprea-Lager DE, Sorgdrager BJ, Jukema JW, Scherptong RW, Ringers J, Coenraad MJ, et al. Clinical value of myocardial perfusion scintigraphy as a screening tool in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2011; 17(3):261-9.
64. Senzolo M, Bassanello M, Graziotto A, Zucchetta P, Cillo U, Maraglino G, et al. Microvascular autonomic dysfunction may justify false-positive stress myocardial

perfusion imaging in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40(6):1916.

65. Zoghbi GJ, Patel AD, Ershadi RE, Heo J, Bynon JS, Iskandrian AE. Usefulness of preoperative stress perfusion imaging in predicting prognosis after liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2003; 92(9):1066-71.

66. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1285-92.

67. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JAC. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol* 2012; 98: 559-568.

68. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(17):1703-14.

69. McAvoy NC, Kochar N, McKillop G, Newby DE, Hayes PC. Prevalence of coronary artery calcification in patients undergoing assessment for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14(12):1725-31.

70. Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, Lamb HJ, van der Hoeven BL, de Roos A, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006; 98(2):145-8.

71. Nikolaou K, Knez A, Rist C, Wintersperger BJ, Leber A, Johnson T, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(1):111-7.

72. Ropers D, Rixe J, Anders K, Küttner A, Baum U, Bautz W, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- x 0.6-mm collimation and

330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. *Am J Cardiol.* 2006; 97(3):343-8.

73. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J.* 2005; 26(15):1482-7.

74. Fine JJ, Hopkins CB, Ruff N, Newton FC. Comparison of accuracy of 64-slice cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006; 97(2):173-4.

75. Chae WY, Hwang S, Yoon YI, Kang MC, Moon DB, Song GW, et al. Clinical value of preoperative coronary risk assessment by computed tomographic arteriography prior to adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44(2):415-7.

76. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, Amabile N, Gaubert JY, Cohen F, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography angiography in patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24(5):558-62.

77. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000; 343(20):1445-53.

78. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003; 361(9355):374-9.

79. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2002; 105(2):162-7.

80. Reddy ST, Thai NL, Fakhri AA, Oliva J, Tom KB, Dishart MK, et al. Exploratory use of cardiovascular magnetic resonance imaging in liver transplantation: a one-stop shop for preoperative cardiohepatic evaluation. *Transplantation*. 2013; 96(9):827-33.
81. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(24):e44-122.
82. Russo MW, Pierson J, Narang T, Montegudo A, Eskind L, Gulati S. Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46(4):339-44.
83. Azarbal B, Poommipanit P, Arbit B, Hage A, Patel J, Kittleson M, et al. Feasibility and safety of percutaneous coronary intervention in patients with end-stage liver disease referred for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011; 17(7):809-13.
84. Yong CM, Sharma M, Ochoa V, Abnoui F, Roberts J, Bass NM, et al. Multivessel coronary artery disease predicts mortality, length of stay, and pressor requirements after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010; 16(11):1242-8.
85. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(7):539-49.
86. Goldberg DS, Fallon MB. The Art and Science of Diagnosing and Treating Lung and Heart Disease Secondary to Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2118-27.

87. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol*. 2016; 67(2):125-30
88. Farr M, Schulze PC. Recent advances in the diagnosis and management of cirrhosis-associated cardiomyopathy in liver transplant candidates: advanced echo imaging, cardiac biomarkers, and advanced heart failure therapies. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 8(suppl 1):67-74.
89. Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients *World J Hepatol* 2015; 7: 507-20.
90. Acosta F, De La Morena G, Villegas M, Sansano T, Reche M, Beltran R, et al. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31(6):2369-70.
91. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861-80.
92. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2006; 45(4): 617-25.
93. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK et al. Hepatopulmonary Syndrome: A Prospective Study of Relationships Between Severity of Liver Disease, Pao<sub>2</sub> Response to 100% Oxygen, and Brain Uptake After 99mTc MAA Lung Scanning. *Chest*. 2000; 118:615-24.
94. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008; 135:1168-75.
95. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25:1282-4.

96. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, de Mello Brandão AB, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol* 2015; 14:361-8.
97. Lenci I, Alvioli A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(1):89-94.
98. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci* 2015; 60:1914-23.
99. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(25):8072-81.
100. Raevens S, Geerts A, van Steenkiste C, Verhelst X, van Vierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int* 2015; 35:1646-60.
101. Farzaneh-Far R, McKeown BH, Dang D, Roberts J, Schiller NB, Foster E. Accuracy of Doppler-estimated pulmonary vascular resistance in patients before liver transplantation. *Am J Cardiol*. 2008; 101(2):259-62.
102. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, Wiesner RH. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2000; 6(4):453-8.
103. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000; 6(4):443-50.

104. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-I et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31.
105. Acosta F, De La Morena G, Villegas M, Sansano T, Reche M, Beltran R, et al. Cardiac evaluation of patients with familial amyloidotic polyneuropathy proposed for liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31(6):2372.
106. Ozçay F, Tokel K, Varan B, Saygili A. Cardiac evaluation of pediatric liver transplantation candidates. *Transplant Proc.* 2002; 34(6):2150-2.
107. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(3):223-31.
108. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004; 10(12):1441-53.
109. Dec GW, Kondo N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant.* 1995; 9(6):463-71.
110. Fili D, Vizzini G, Biondo D, Pietrosi G, Volpes R, Palazzo U, et al. Clinical burden of screening asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9(5):1151-7.
111. Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40(10):3554-7.

## 6 ARTIGO

O artigo apresenta-se formatado nos modelos do periódico *Liver Transplantation*, para o qual será submetido com o objetivo de publicação.

### 6.1 TITLE PAGE

**Title:** Dobutamine-Stress Ecocardiography, Myocardial Perfusion Scintigraphy and Invasive Coronary Angiography as predictors for post-orthotopic liver transplantation mortality and adverse cardiac events in adults. A systematic review and meta-analysis.

**Authors:** Jonathan Soldera<sup>a,b</sup>, Fábio Camazzola<sup>b</sup>, Santiago Rodríguez<sup>a</sup>, Ajácio Brandão<sup>a,c</sup>

**Affiliation:** <sup>a</sup>Postgraduate Program in Medicine: Hepatology, School of Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); <sup>b</sup>Professor, of Medicine: School of Medicine, Universidade de Caxias do Sul (UCS); <sup>c</sup>Liver Transplantation Group, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

**Keywords:** Liver transplantation; Echocardiography, Stress; Myocardial perfusion imaging; Coronary angiography.

## 6.2 FOOTNOTE PAGE

### 6.2.1 Abbreviations

AASLD	Association for the Study of Liver Diseases
AC	Applicability Concerns.
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
APE	Acute Pulmonary Edema
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
C	Comparability
CAD	Coronary Artery Disease
CI	Confidence Interval
DeCS	Health Sciences Descriptors
DM	Diabetes Mellitus
DSE	Dobutamine Stress Echochardiography
ESLD	End Stage Liver Disease
F	Flow and Timing
FN	False Negative
FP	False Positive
I	Index Text
ICA	Invasive Coronary Angiography
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences Literature
LT	Liver Transplantation
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MeSH	Medical Subject Headings
MI	Myocardial Infarction
MPS	Myocardial Perfusion Scintigraphy
NA	Not Available
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis
O	Outcome
P	Patient Selection
PRISMA-P	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2
R	Reference Standard
RB	Risk of Bias
ROC	Receiver Operating Characteristic
S	Selection
SAH	Systemic Arterial Hypertension
TN	True Negative
TP	True Positive
UNOS	United Network for Organ Sharing

### 6.2.3 Figures and tables

Figure 1 Flowchart for the search strategy – DSE

Figure 2 Flowchart for the search strategy – MPS

Figure 3 Flowchart for the search strategy – ICA

Figure 4 Forest Plot for Sensitivity Meta-Analysis – DSE

Figure 5 Forest Plot for Specificity Meta-Analysis – DSE

Figure 6 Forest Plot for positive Likelihood Ratio – DSE

Figure 7 Forest Plot for negative Likelihood Ratio – DSE

Figure 8 Forest Plot for Diagnostic Odds Ratio – DSE

Figure 9 Asymmetrical S-ROC Curve - DSE

Figure 10 Forest Plot for perioperative MACE – DSE

Figure 11 Forest Plot All-Cause Mortality – DSE

Figure 12 Forest Plot for Sensitivity Meta-Analysis – MPS

Figure 13 Forest Plot for Specificity Meta-Analysis – MPS

Figure 14 Forest Plot for positive Likelihood Ratio – MPS

Figure 15 Forest Plot for negative Likelihood Ratio – MPS

Figure 16 Forest Plot for Diagnostic Odds Ratio – MPS

Figure 17 Asymmetrical S-ROC Curve – MPS

Figure 18 Forest Plot for perioperative MACE – MPS

Figure 19 Forest Plot for All-Cause Mortality – MPS

Figure 20 Forest Plot for All-Cause Mortality, excluding the study with lower quality – MPS

Figure 21 Forest Plot for 1-year All-Cause Mortality – MPS

Figure 22 Forest Plot for perioperative MACE – ICA

Figure 23 Forest Plot for All-Cause Mortality – ICA

Figure 24 Forest Plot for 1-year All-Cause Mortality – ICA

Table 1 Studies included for diagnostic analysis - DSE

Table 2 Studies included for prognostic analysis of perioperative MACE - DSE

Table 3 Studies included for prognostic analysis of All-Cause Mortality - DSE

Table 4 Characteristics of the population of each study - DSE

Table 5 Studies included for diagnostic analysis - MPS

Table 6 Studies included for prognostic analysis of perioperative MACE - MPS

Table 7 Studies included for prognostic analysis of All-Cause Mortality - MPS

Table 8 Characteristics of the population of each study - MPS

Table 9 Studies included for prognostic analysis of perioperative MACE - ICA

Table 10 Studies included for prognostic analysis of All-Cause Mortality - ICA

Table 11 Characteristics of the population of each study - ICA

Conflict of interests: none

Founding Source: none

Corresponding Author Data: Jonathan Soldera. Av. Vereador Mário Pezzi, 699/601,  
Caxias do Sul-RS-Brazil.

### 6.3 ABSTRACT

The concept of cardiac involvement with coronary artery disease (CAD) has been changing as patients listed for liver transplantation (LT) have become older and sicker. The purpose of this systematic review and meta-analysis was to evaluate diagnostic and prognostic value of dobutamine stress echocardiogram (DSE), myocardial perfusion scintigraphy (MPS) and invasive coronary angiography (ICA) in predicting CAD in cirrhotic patients listed for LT. Retrieval of studies was based on Medical Subject Headings and Health Sciences Descriptors, which were combined using Boolean operators. It was searched the electronic bases Scopus, Web of Science, Embase, Medline (PubMed), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Cochrane Library for Systematic Reviews and Opengray.eu. There was no language or date of publication restrictions. Reference lists of the retrieved studies were hand searched. Search strategy retrieved 322 references for DSE, 90 for MPS and 149 for ICA. In the final analysis, 15 references for DSE, 12 for MPS and 8 for ICA were included. The pooled sensitivity for DSE and MPS for diagnosis of CAD using ICA as gold-standard was 28% and 61% and specificity was 82% and 74%, respectively. Relative risk for major adverse cardiac events was DSE, MPS and CAT was of 30.2, 2.6 and 2.1, while for all-cause mortality was of 4.7, 2.7 and 1.5, respectively. In conclusion, DSE and MPS do not have adequate sensitivity for defining the presence of CAD, while with a significative specificity. DSE, MPs and ICA are of little accuracy for measuring adverse events post-LT.

**Keywords:** Liver transplantation; Echocardiography, Stress; Myocardial perfusion imaging; Coronary angiography.

## 6.4 INTRODUCTION

Candidates for liver transplantation (LT) are currently older and sicker – including cardiovascular diseases (1). Data by United Network for Organ Sharing (UNOS) have shown that, in USA, the amount of LT receptors older than 65-years has grown from 9.6% in 2003 to 16.3% in 2013 (2).

Around two or three decades ago, when LT programs were beginning, it was believed that systemic vasodilatation that occurs in end-stage liver disease (ESLD) was capable of protecting the cardiovascular system from coronary arterial disease (CAD) (3). However, currently, evidences suggest that CAD is highly prevalent in LT candidates. For instance, in one study in which LT candidates were submitted for routine invasive coronary angiography (ICA) identified that 26% of those had previously unknown CAD (4). In the evaluated cohort, there was a high prevalence of risk factors for atherosclerosis – 50% of the subjects had systemic arterial hypertension (SAH) or diabetes mellitus (DM) and over half of them had two or more risk factors for CAD beyond age (4).

It was estimated that the increase of listed patients over 60-years of age, with associated DM or obesity, and the increase of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) as cause for cirrhosis has led to a prevalence of CAD of 20 to 30% in LT candidates in 2015 (5). Additionally, and highly important, a publication dated to 1996 suggested that around 50% of patients with significant CAD would die in perioperative for LT out of cardiac complications (6). However, in 2013, new data suggested that taking into account the current treatment used before LT, survival after LT is not significantly modified by the presence of obstructive CAD (7).

Besides older ages and an increase in associated diseases, patients with ESLD have a specific cardiovascular sickness, currently called cirrhotic cardiomyopathy, whose role in LT survival is yet to be stabilised (8).

Such findings reinforce the need to have established protocols, which need constantly updating regarding cardiac evaluations of patients awaiting LT – mostly cirrhotic.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) has published a guideline in 2005, which recommends myocardial stress testing for all patients who are considered for LT (9). However, in an alternative guideline, published in 2012 by American Heart Association (AHA) in association to American College of Cardiology

(ACC) (10), suggested that myocardial stress testing is to be performed only in patients with three or more CAD risk factors. There are no Brazilian guidelines regarding this topic (11).

In this systematic review with meta-analysis, it is aimed to summarize the evidence regarding diagnostic and prognostic values of the two most used non-invasive cardiac stress tests: dobutamine-stress echocardiogram (DSE) and myocardial perfusion scintigraphy (MPS) and the current gold-standard for diagnosis of DAC – invasive coronary angiography (ICA), analyzing its impact on post-LT survival and major adverse cardiac events in patients with cirrhosis.

## 6.5 MATERIAL AND METHODS

This study was carried out in accordance to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA-P) guidelines (12). Our systematic review was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) of York University on 08/17/2015 and was last updated on 03/01/2017 (registration number 10.15124/CRD42015025391 ([www.crd.york.ac.uk/prospero/](http://www.crd.york.ac.uk/prospero/))).

### 6.5.1 Data sources

Retrieval of studies was based on Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS) descriptors, which were combined using Boolean operators. It was searched the electronic bases Scopus, Web of Science, Embase, Medline (PubMed), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Cochrane Library for Systematic Reviews and Opengray.eu. There was no language or date of publication restrictions. Reference lists of the retrieved studies were hand searched. The search strategy used for each test and each database is shown in appendix A. Databases were last searched between August and September 2015.

### 6.5.2 Inclusion criteria and outcomes measured

Eligible studies were selected if they were cohort or case-control studies, analyzing the diagnostic or prognostic accuracy of the DSE, MPS and/or ICA in adult patients with cirrhosis who were referred for pre-LT evaluation, who underwent the tests for cardiac evaluation prior to LT. Studies were excluded otherwise if they did not meet the inclusion criteria. If there was more of one study published using the same population, the latest study was included in the analysis. Studies published only as abstracts were not excluded, as long as available data was enough for analysis. Three outcomes were considered: all-cause mortality post-LT, perioperative major adverse cardiac events (MACE) and for DSE and MPS, the diagnosis of CAD using ICA as gold standard.

### **6.5.3 Study selection and data extraction**

Study selection was conducted in two stages: an initial screening of titles and abstracts to identify potentially relevant papers, followed by screening of the full-length papers. Two independent reviewers (JS, FC) extracted data after assessing and reaching consensus for eligible studies using a standardized data extraction form. The same reviewers independently assessed each trial and extracted data about the characteristics of the participants, the diagnostic or prognostic accuracy of the three exams (DCE, MPS, and ICA) and the measured outcomes. A third party (SR) analyzed divergences in extraction and clarified whenever necessary. Quality of evidence was evaluated according to the suggestions of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) (13) for analysis of diagnostic accuracy and Newcastle Ottawa Scale (14) for analysis of prognostic value.

### **6.5.4 Statistical analysis**

Random-effects Dersimonian and Laird model was planned to be used, anticipating the possible heterogeneity among the population of each study. Data regarding the tests accuracy for diagnosis and prognosis was collected. Specificity, sensitivity, likelihood ratio and diagnostic odds ratio were the chosen measures for diagnostic accuracy. Relative risk was used to evaluate whether the incidence of clinical outcomes were different according to test results. Heterogeneity was assessed using the I-square statistic. MetaDisc 1.4 was used for the diagnostic accuracy analysis and the R studio software 3.3.2 (with the meta package) for the relative risk analysis. Meta-regressions and sub-analysis were planned to be used in an attempt to reduce heterogeneity when necessary. Funnel plot analysis was not possible due to small number of studies included.

## 6.6 RESULTS

### 6.6.1 Systematic review

The search strategy retrieved 322 references for DSE, 90 for MPS and 149 for ICA. After analyzing titles and abstracts, 111 references for DSE, 24 for MPS and 37 for ICA were excluded for being duplicates and 60 references for DSE, 26 for MPS and 32 for ICA had full texts retrieved. In the final analysis, 15 references for DSE, 12 for MPS and 8 for ICA were included. The flowcharts for the search strategy are shown in figures 1, 2 and 3, respectively. Every included study was a case-control or prospective or historical cohort.

### 6.6.2 Dobutamine-Stress Echocardiography

Of the 16 studies whose data was collected after the conclusion of the systematic review, 10 were included in the diagnostic analysis using ICA as gold-standard, 6 in the perioperative MACE analysis and 5 in the all-cause mortality analysis. Data extracted for every reference for each analysis is summarized in Tables 1, 2 and 3, respectively.

The minority of patients included in these studies underwent ICA, and generally, they were higher risk patients, with a positive DSE or multiple risk factors. Data for risk factors specifically regarding the patients who underwent ICA was not available for most studies, therefore the data regarding risk factors described refers to the whole study population, as summarized in Table 4.

The diagnostic data was used for meta-analysis. The initial meta-analysis was performed including all studies. Global sensitivity was 28% (95% Confidence Interval (CI) 21.2%-35.6%) with high heterogeneity ( $I^2 = 69\%$ ), specificity was 82.9% (95% CI 78.5%-86.8%) with high heterogeneity ( $I^2 = 84.1\%$ ), positive likelihood ratio was 1.7 (95% CI 1.06-2.7) with moderate heterogeneity ( $I^2 = 51.4\%$ ), negative likelihood ratio was 0.92 (95% CI 0.81-1.04) with little heterogeneity ( $I^2 = 18.8\%$ ) and diagnostic odds ratio was 2.09 (95% CI 0.96-4.58) with moderate heterogeneity ( $I^2 = 47.5\%$ ). Forest plots and an asymmetrical Receiver Operating Characteristic (ROC) curve are available in Figures 4, 5, 6, 7, 8 and 9.

A meta-regression using the proportion of patients that underwent ICA of the studied samples was performed, with no statistically significant association between this variable and the diagnostic odds ratio ( $p=0.0586$ ).

In order to attempt reducing heterogeneity among studies, a sub-analysis of sensitivity and specificity according to positive ICA definition was performed. Sensitivity for studies which used a positive ICA as any number of lesions being at least one higher than 70% was 21% (95% CI 13.4%-31.3%) with high heterogeneity ( $I^2 = 71\%$ ) and specificity was 91.5% (95% CI 86.8%-95%) with high heterogeneity ( $I^2 = 63.5\%$ ), while for studies which used a positive ICA as any number of lesions being at least one higher than 50% had a sensitivity of 36.1% (95% CI 25.1%-48.3%) with high heterogeneity ( $I^2 = 66.3\%$ ) and specificity was 69.9% (95% CI 61.4%-77.6%) with high heterogeneity ( $I^2 = 68\%$ ).

A meta-analysis for prognostic value of DSE for perioperative MACE was performed, with an estimated relative risk of 30.2 (95% CI 2.82-325.45) with moderate heterogeneity ( $I^2 = 49\%$ ), using random effects model – Figure 10. For all-cause mortality, the estimated relative risk was 4.71 (95% CI 1.84-12.07) with little heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ), using random effects model – Figure 11.

### 6.6.3 Myocardial Perfusion Scintigraphy

Of the 12 studies whose data was collected after the conclusion of the systematic review, 10 were included in the diagnostic analysis using ICA as gold-standard, 4 in the perioperative MACE analysis and 4 in the all-cause mortality analysis. Data extracted for every reference for each analysis is summarized in Tables 5, 6 and 7, respectively.

As with DSE, the minority of patients included in these studies underwent ICA, and they were generally higher risk patients, with a positive MPS or multiple risk factors. As with DSE, data for risk factors specifically regarding the patients who underwent ICA was not available for most studies, therefore the data regarding risk factors described refers to the whole study population, as summarized in Table 8.

The diagnostic data was used for meta-analysis. The initial meta-analysis was performed including all studies. Global sensitivity was 61.8% (95% CI 50%-72.8%) with high heterogeneity ( $I^2 = 69.8\%$ ), specificity was 74.3% (95% CI 70.2%-78.2%) with high heterogeneity ( $I^2 = 77.1\%$ ), positive likelihood ratio was 2.26 (95% CI 1.47-

3.48) with high heterogeneity ( $I^2 = 63.5\%$ ), negative likelihood ratio was 0.57 (95% CI 0.32-1.02) with high heterogeneity ( $I^2 = 62.7\%$ ) and diagnostic odds ratio was 4.74 (95% CI 1.51-14.8) with high heterogeneity ( $I^2 = 61.9\%$ ). Forest plots and an asymmetrical ROC curve are available in Figures 12, 13, 14, 15, 16 and 17.

A meta-regression using the proportion of patients that underwent ICA of the studied samples was performed, with no statistically significant association between this variable and the diagnostic odds ratio ( $p=0.4984$ ).

In order to attempt reducing heterogeneity among studies, a sub-analysis of sensitivity and specificity according to positive ICA definition was performed. Sensitivity for studies which used a positive ICA as any number of lesions being at least one higher than 70% was 59.4% (95% CI 46.4%-71.5%) with high heterogeneity ( $I^2 = 70.5\%$ ) and specificity was 76.3% (95% CI 71.6%-80.5%) with high heterogeneity ( $I^2 = 80\%$ ). In another sub-analysis including only the four studies in which ICA was performed in all patients, sensitivity was 57.1% (95% CI 44%-69.5%) with high heterogeneity ( $I^2 = 71.1\%$ ) and specificity was 75.5% (95% CI 71.4%-79.7%) with high heterogeneity ( $I^2 = 84.2\%$ ).

A meta-analysis for prognostic value of MPS for perioperative MACE was performed, with an estimated relative risk of 2.64 (95% CI 0.67-10.4) with moderate heterogeneity ( $I^2 = 34.9\%$ ), using random effects model – Figure 18. For all-cause mortality, the estimated relative risk was 2.74 (95% CI 1.32-5.69) with little heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ), using random effects model – Figure 19. A sub-analysis for all-cause mortality was performed excluding the study of lowest quality according to Newcastle criteria of Raducu et al.<sup>29</sup>, with an estimated relative risk of 2.59 (95% CI 1.09-6.17) with little heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ), using random effects model – Figure 20, and another analyzing only the studies with 1-year mortality as outcome, with estimated relative risk of 2.72 (95% CI 1.25-5.92) with little heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ), using random effects model – Figure 21.

#### **6.6.4 Invasive Coronary Angiography**

Of the 8 studies whose data was collected after the conclusion of the systematic review, 4 in the perioperative MACE analysis and 5 in the all-cause mortality analysis. Data extracted for every reference for each analysis is summarized in Tables 9 and 10, respectively.

The minority of patients included in these studies underwent ICA, and they were generally higher risk patients. Data for risk factors specifically regarding the patients who underwent ICA was not available for most studies, therefore the data regarding risk factors described refers to the whole study population, as summarized in Table 11.

A meta-analysis for prognostic value of ICA for perioperative MACE was performed, with an estimated relative risk of 2.14 (95% CI 0.78-5.83) with little heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ), using random effects model – Figure 22. For all-cause mortality, the estimated relative risk was 1.53 (95% CI 1.00-2.35) with little heterogeneity ( $I^2 = 32.4\%$ ), using random effects model – Figure 23. A sub-analysis analyzing only the studies with 1-year mortality as outcome, with estimated relative risk of 1.7 (95% CI 0.89-3.27) with mild heterogeneity ( $I^2 = 50\%$ ), using random effects model – Figure 24.

## 6.7 DISCUSSION

As the population who undergoes liver transplantation has been growing older while the proportion of patients with NASH is increasing, the understanding of CAD in cirrhosis has been changing, and the pre-LT diagnostic tools need to be better understood. This systematic review presents the largest meta-analysis of prognostic and diagnostic data to date for DSE, MPS and ICA in patients referred for LT evaluation. It was found that when performed as a part of preoperative cardiac evaluation, the sensitivity for significant CAD detection was low for DSE with a moderate specificity. Nevertheless, MPS had a higher sensitivity, but with a lower specificity.

It was also studied the prognostic relevance of these two tests alongside with ICA for two different outcomes: perioperative MACE and all-cause mortality. It was found that positive results in any of these tests implied in poorer outcomes post-LT.

This meta-analysis increases data available from a previous study of only DSE as a diagnostic and prognostic tool for LT candidates published by Nguyen et al (48), which did not include a relative risk analysis, using diagnostic measures for prognostic outcomes. The most important data was the high negative predictive value of DSE for adverse outcomes.

Among the general population, a prior meta-analysis of five studies found that both DSE and MPS are accurate for detection of CAD, with a sensitivity of 85% and specificity of 87% (49) for the first and a sensitivity of 83% and a specificity of 77% for the second (50). Although, this meta-analysis has found a much lower sensitivity for the diagnosis of CAD in patients waiting LT, while the specificity did not vary so much. This finding can be possibly due to hemodynamic alterations associated with ESLD, such as anemia, high-output cardiac failure or cirrhotic cardiomyopathy and the common use of beta blocking agents for prophylaxis of esophageic variceal bleeding, which can generate false results on stress testing.

Among patients undergoing major vascular surgery, a meta-analysis has studied the ability of DSE and MPS in predicting perioperative MACE, defined as cardiac death or non-fatal MI (51). It has found that DSE is superior to MPS in this setting, which is similar to the finding in this meta-analysis with LT patients – positive DSE presented with a higher relative risk for both perioperative MACE and all-cause mortality than MPS. Nevertheless, the sensitivity for prognostic value of both tests in

the study by Kertai et al. was far superior to the one found in this meta-analysis. This might be due to the post-test referral bias – patients with a positive DSE or MPS are less likely to undergo LT.

Among patients undergoing kidney transplantation, the prognostic role of DSE, MPS and ICA has been studied by two meta-analysis (52) (53). Wang et al. 2011 (52) consists in a Cochrane Database Systematic Review study which assesses and compares the value of non-invasive cardiac testing versus ICA for prediction of post-kidney transplant adverse cardiac outcomes. They found these tests to be accurate in predicting outcomes, DSE performing better than MPS in their analysis. Wang et al. 2015 (53) also came to similar conclusions. Both studies, although, state that a normal non-invasive stress test does not necessarily exclude the possibility of adverse cardiac outcomes.

Analyzing the data collected and presented in this meta-analysis, it is possible to conclude that the accuracy for predicting diagnosis of DAC and prognosis of post-LT MACE and all-cause mortality for DSE and MPS are limited. They both have a low sensitivity and a moderate specificity, which does not make them the ideal tests for pre-LT cardiac risk evaluation. This is consistent with the latest ACC/AHA guidelines, which describes non-invasive stress testing as low-sensitivity and specificity for detecting CAD in liver-transplant candidates (10). Nevertheless, the high specificity found in this meta-analysis show that both DSE and MPS are useful for identifying patients who will not suffer a hard cardiac event. In this context, in the current situation where LT candidates are getting older and sicker, lies the value of DSE and MPS – to better select candidates who might benefit more from an organ.

The situation, which can most affect the results of this meta-analysis, is the selection of patients for both LT and ICA indications. Physicians tend to be more cautious in referring for LT sicker and older patients, which in turn might under represent this group of patients in the cohort and case-control studies included in this meta-analysis. In addition, they tend to indicate ICA only in high-risk patients with positive DSE or MPS, and generally, patients with a positive ICA are de-listed for LT or even die before LT because of the advanced heart condition, which can also interfere with the prognostic analysis of ICA as tool for predicting perioperative MACE and all-cause mortality. This is probably represented through the relative risks found for positive ICA, which are lower than those found for MPS and DSE.

This heterogeneity of indications of candidates for DSE, MPS and ICA reflects heavily in the heterogeneity found in the meta-analysis, which is generally high throughout. Sub-analysis and meta-regressions were attempted trying to reduce heterogeneity, although of little success. A major limitation for the meta-regression was the absence of description in most studies of the risk factors stratified for the different outcomes analysed. For the diagnostic meta-analysis, the major limitation was the fact that in most studies, just a few patients were referred for ICA, generally those with higher risk or a positive non-invasive stress test, which might over represent the proportion of CAD in pre-LT patients.

The results of this meta-analysis question the rationale of AASLD recommendations of routinely performing non-invasive stress testing in cardiac evaluation pre-LT, since DSE and MPS have both low sensitivity for detecting CAD and did not predict outcomes adequately. Although, it is necessary further prospective studies with standardized and homogenous patient characteristics in order to come to a better understanding of the value of pre-LT cardiac evaluation and to a better decision if it is more cost-effective to follow AASLD (9) or ACC/AHA recommendations (10).

Strengths of this paper include a comprehensive search strategy, which identified studies in multiple databases. These results are also specific for LT candidates because only studies with patients with ESLD referred for LT were included.

Limitations of these meta-analysis diagnostic results are influenced by a post-referral bias (patients with a previously known high cardiac risk generally are not referred for LT evaluation) and prognostic results by a bias against LT in patients with positive DSE, MPS or ICA. In addition, the ability of ICA for predicting adverse outcomes might have been falsely under estimated by routine revascularization following CAD diagnosis pre-LT, which may reduce the rate of adverse events post-LT. In the general population, early revascularization can significantly change the natural history of CAD and affect survival. This, however, is unclear for patients with ESLD. Another limitation is the quality of evidence, which was low throughout the meta-analysis, hence studies were few and limited.

In conclusion, this meta-analysis found that among few and limited studies, DSE and MPS are limited for predicting positive ICA; and that these tests do not satisfactorily predict higher risk of perioperative MACE or all-cause mortality.

Although, DSE and MPS relatively high specificity seems to be able to determine CAD when test is positive, its low sensitivity might make them inadequate for pre-LT cardiac evaluation. Prospective studies with higher samples are necessary to better define a test, which can be adequate for predicting CAD in pre-LT patients.

## 6.8 REFERENCES

1. Xia VW, Taniguchi M, Steadman RH. The changing face of patients presenting for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13: 280–4.
2. Kim WR, Lake JR, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, Wainright JL et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 2015;15 (suppl 2): 1-28.
3. McCaughan GW, Crawford M, Sandroussi C, Koorey DJ, Bowen DG, Shackel NA, et al. Assessment of adult patients with chronic liver failure for liver transplantation in 2015: who and when? *Intern Med J.* 2016; 46:404-12.
4. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Blei A, Flamm S et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006; 98:178-81.
5. Ehtisham J, Altieri M, Salamé E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: pretransplant assessment and management. *Liver Transpl.* 2010; 16:550-7.
6. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996;2:426-30.
7. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant.* 2013; 13:184-91.
8. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015;21: 11502-21.
9. Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41: 1407-32.

10. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al.; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126:617-63.
11. Bodaneze LC. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Pocket Book 2013-2015. Available at [http://publicacoes.cardiol.br/2014/img/pockets/POCKETBOOK\\_2015\\_Interativa.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/img/pockets/POCKETBOOK_2015_Interativa.pdf). Access on 07/02/2016.
12. Shamseer L, Moher D, Clarke W, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al., and the PRISMA-P Group. Preferred reporting Items for systematic reviews and meta-analysis protocols PRISMA-P 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 349: g7647.
13. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al.; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155: 529-36.
14. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. Available from: URL: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm).
15. Ibrahim A, Schuster A, Alraies MC, Sonny A, Cywinski JB, Jaber WA. Liver transplant candidates: To stress or not to stress? *Circulation* 2014;130:A11773.
16. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative

assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61: 1180-8.

17. Findlay JY, Keegan MT, Pellikka PP, Rosen CB, Plevak DJ. Preoperative dobutamine stress echocardiography, intraoperative events, and intraoperative myocardial injury in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37: 2209-13.

18. Harinstein ME, Flaherty JD, Ansari AH, Robin J, Davidson CJ, Rossi JS, et al. Predictive value of dobutamine stress echocardiography for coronary artery disease detection in liver transplant candidates. *Am J Transplant*. 2008;8: 1523-8.

19. Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC, Njoku MJ, Ridge LA, Lim JW, et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998; 4:253-7.

20. Ramrakhiani C, Bacon BR, St Vrain J, Befeler AS, Ramrakhiani S, Labovitz AJ. 2-D and Dobutamine Stress echocardiography in the pre-operative evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2001; 120: A371-A371.

21. Tsutsui JM, Mukherjee S, Elhendy A, Xie F, Lyden ER, O'Leary E, et al. Value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography in patients with advanced liver disease. *Liver Transpl*. 2006; 12:592-9.

22. Umphrey LG, Hurst RT, Eleid MF, Lee KS, Reuss CS, Hentz JG, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14:886-92.

23. Snipelisky D, Levy M, Shapiro B. Utility of dobutamine stress echocardiography as part of the pre-liver transplant evaluation: an evaluation of its efficacy. *Clin Cardiol*. 2014; 37:468-72.

24. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, Ali ZA, Tremmel JA, Lee DP, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. *Am J Cardiol.* 2011; 108:1552-5.
25. Williams K, Lewis JF, Davis G, Geiser EA. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing liver transplantation evaluation. *Transplantation.* 2000; 69:2354-6.
26. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, Amabile N, Gaubert JY, Cohen F, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography angiography in patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24:558-62.
27. Roman DG, Villardon BP, Marrero MAR, Garcia MC, Jimenez MAR, Delgado DR, et al. Screening of asymptomatic patients prior to transplantation of solid organs: pharmacological stress echocardiography value. *Intensive Care Med* 2012; 38:S149.
28. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JS, Lucey MA, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic implications of dobutamine stress echocardiography in patients with end-stage liver-disease undergoing liver-transplantation. *Circulation* 1994; 90: 454.
29. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H, et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl.* 2015; 21:13-21.
30. Baibhav B, Chamsi-Pasha M, Xie F, Mccashland T, Porter T. Importance of stress perfusion and diastolic function in predicting outcome of contemporary end stage liver disease patients undergoing transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: A1333.
31. Baker S, Chambers C, McQuillan P, Janicki P, Kadry Z, Bowen D, et al. Myocardial perfusion imaging is an effective screening test for coronary artery disease in liver transplant candidates. *Clin Transplant.* 2015;29: 319-26.

32. Kryzhanovski VA, Beller GA. Usefulness of preoperative noninvasive radionuclide testing for detecting coronary artery disease in candidates for liver transplantation. *Am J Cardiol.* 1997;79: 986-8.
33. Senzolo M, Bassanello M, Graziotto A, Zucchetta P, Cillo U, Maraglino G, et al. Microvascular autonomic dysfunction may justify false-positive stress myocardial perfusion imaging in patients with liver cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40:1916-7.
34. Kandiah K, Steeds R, Thorburn D. The Role of Myocardial Perfusion Imaging (MPI) in the Assessment of Cardiovascular Risk in Patients Referred With End-Stage Liver Failure for Liver Transplantation. *J Hepatol* 2009; 50:S178.
35. Oprea-Lager DE, Sorgdrager BJ, Jukema JW, Scherptong RW, Ringers J, Coenraad MJ, et al. Clinical value of myocardial perfusion scintigraphy as a screening tool in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2011;17: 261-9.
36. Davidson CJ, Gheorghide M, Flaherty JD, Elliot MD, Reddy SP, Wang NC, et al. Predictive value of stress myocardial perfusion imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 359-60.
37. Aydinalp A, Bal U, Atar I, Ertan C, Aktaş A, Yildirim A, et al. Value of stress myocardial perfusion scanning in diagnosis of severe coronary artery disease in liver transplantation candidates. *Transplant Proc.* 2009; 41: 3757-60.
38. Zoghbi GJ, Patel AD, Ershadi RE, Heo J, Bynon JS, Iskandrian AE. Usefulness of preoperative stress perfusion imaging in predicting prognosis after liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2003; 92:1066-71.
39. Bezinover D, Bowman J, Biker S, Kadry Z, Uemura T, McQuillan P, et al. Use of myocardial perfusion imaging for the evaluation of liver transplant candidates. *Liver Transplant* 2013; 19:S108.

40. Bhutani S, Tobis J, Gevorgyan R, Sinha A, Suh W, Honda HM, et al. Accuracy of stress myocardial perfusion imaging to diagnose coronary artery disease in end stage liver disease patients. *Am J Cardiol.* 2013; 111:1057-61.
41. Bradley SM, Soine LA, Caldwell JH, Goldberg SL. Screening stress myocardial perfusion imaging and eligibility for liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2010; 105:1010-3.
42. Jodocy D, Abbrederis S, Graziadei IW, Vogel W, Pachinger O, Feuchtner GM, et al. Coronary computer tomographic angiography for preoperative risk stratification in patients undergoing liver transplantation. *Eur J Radiol.* 2012; 81:2260-4.
43. Patel K, Griffin B, Desai M. Obstructive coronary artery disease in patients undergoing liver transplantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015; 85:S85.
44. Filì D, Vizzini G, Biondo D, Pietrosi G, Volpes R, Palazzo U, et al. Clinical burden of screening asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9:1151-7.
45. Diedrich DA, Findlay JY, Harrison BA, Rosen CB. Influence of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40:3554-7.
46. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant.* 2013; 13:184-91.
47. Yong CM, Sharma M, Ochoa V, Abnoui F, Roberts J, Bass NM, et al. Multivessel coronary artery disease predicts mortality, length of stay, and pressor requirements after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010; 16:1242-8.
48. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, Laurin JM, Satoskar R, Shetty K, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver

transplantation: a pooled analysis of accuracy, perioperative and long-term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013; 29:1741-8.

49. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:30.

50. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22:1881-95.

51. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG, L'italien GJ, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89: 1327-34.

52. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, Craig JC, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD008691.

53. Wang LW, Masson P, Turner RM, Lord SW, Baines LA, Craig JC, et al. Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2015; 99:731-45.

## 6.9 FIGURES AND TABLES

Figure 1 – Flowchart for the search strategy – DSE

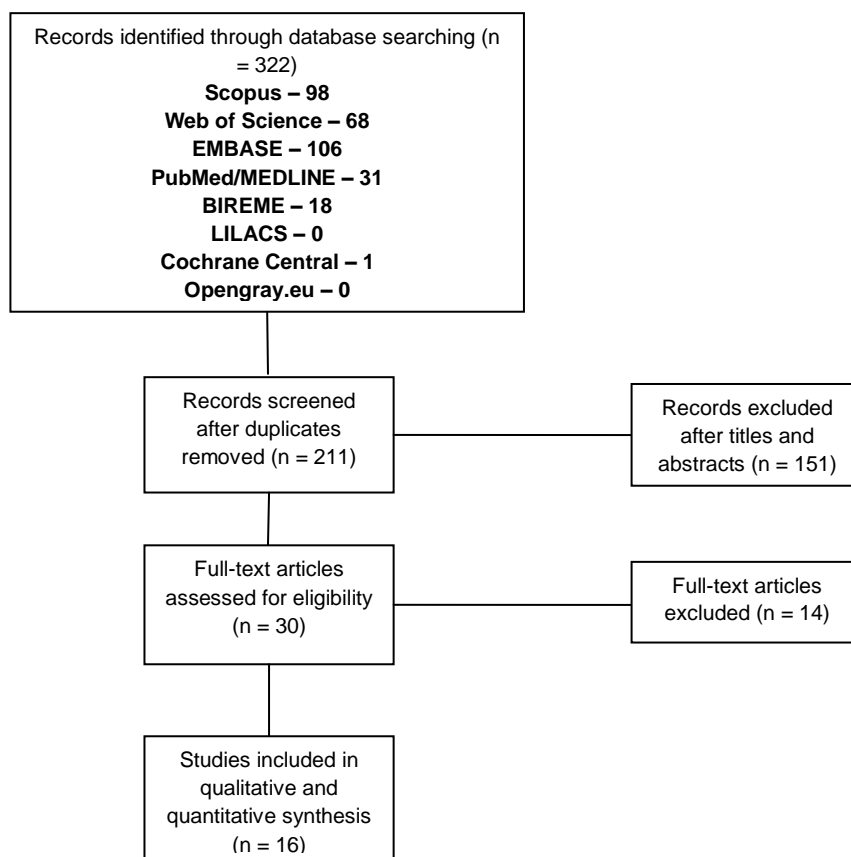


Figure 2 Flowchart for the search strategy - MPS

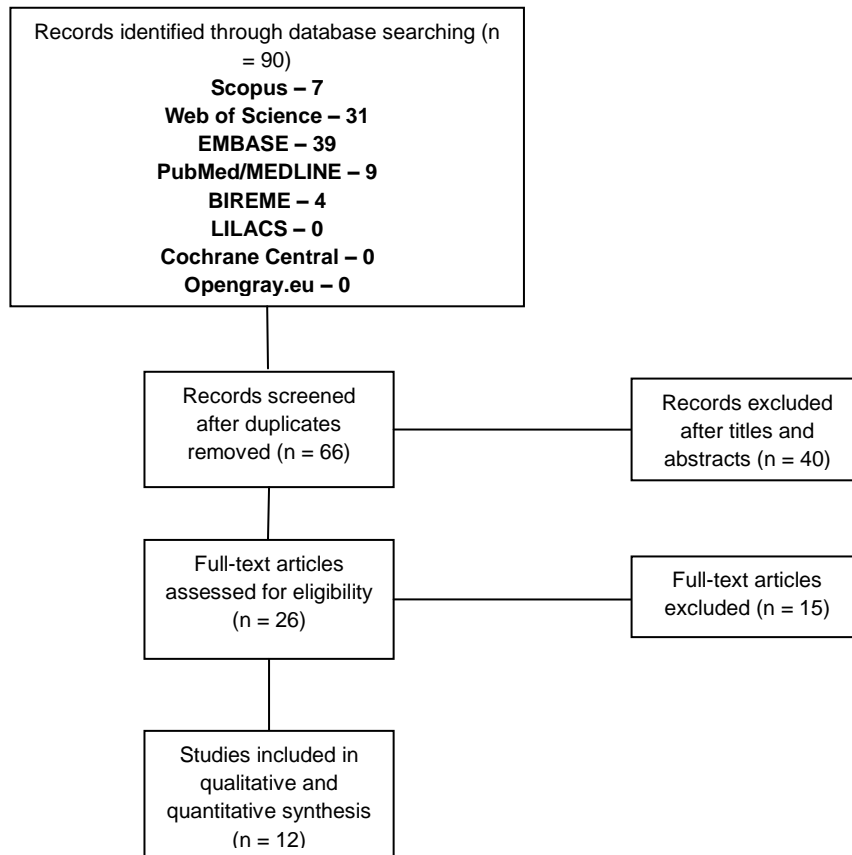


Figure 3 Flowchart for the search strategy – ICA

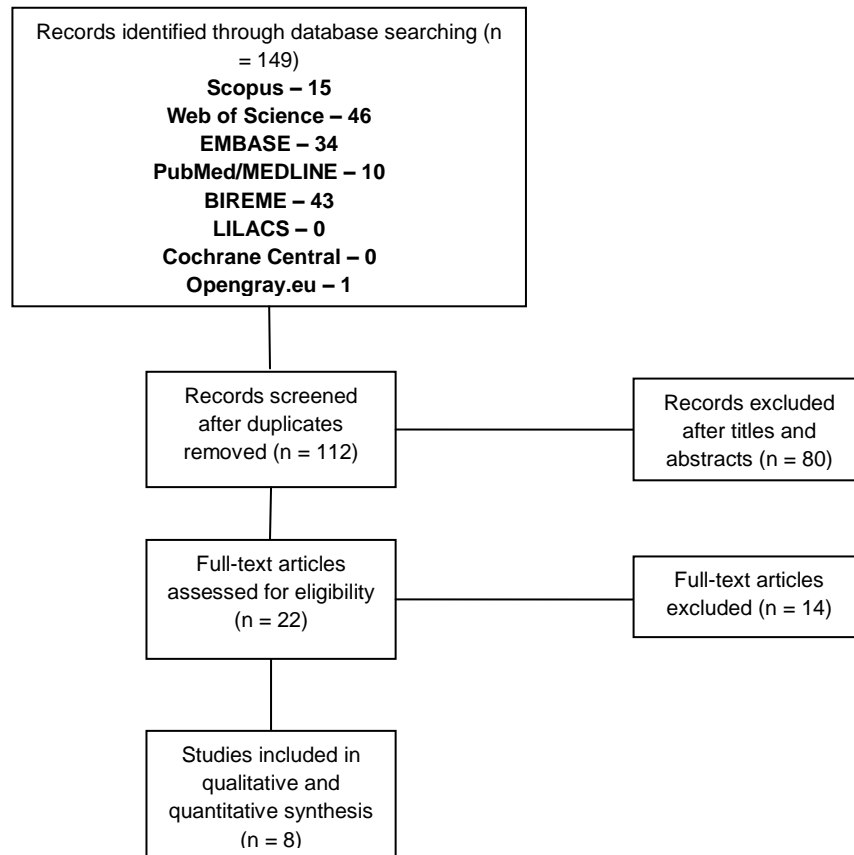


Figure 4 Forest Plot for Sensitivity Meta-Analysis – DSE

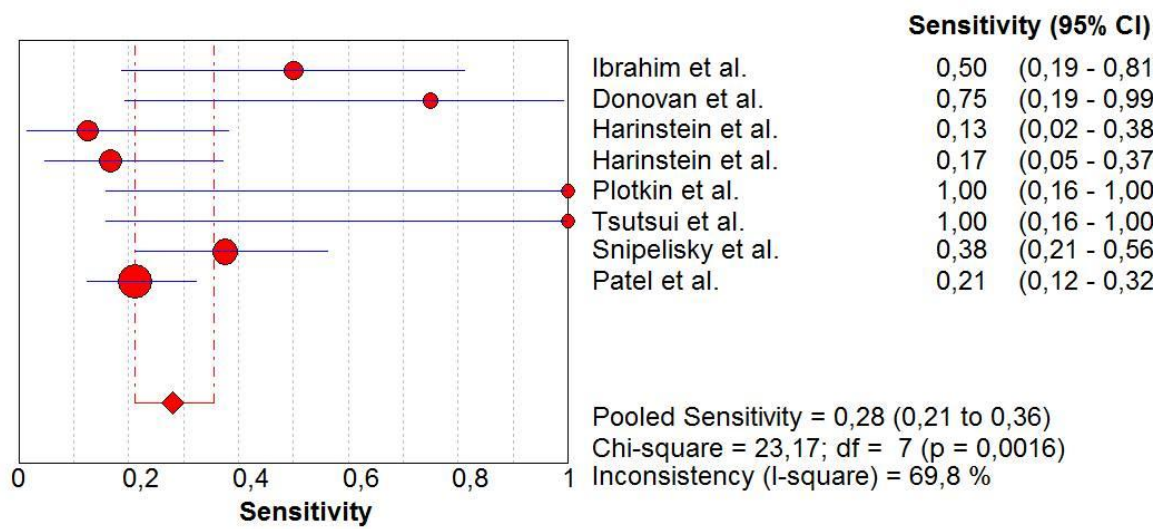


Figure 5 Forest Plot for Specificity Meta-Analysis – DSE

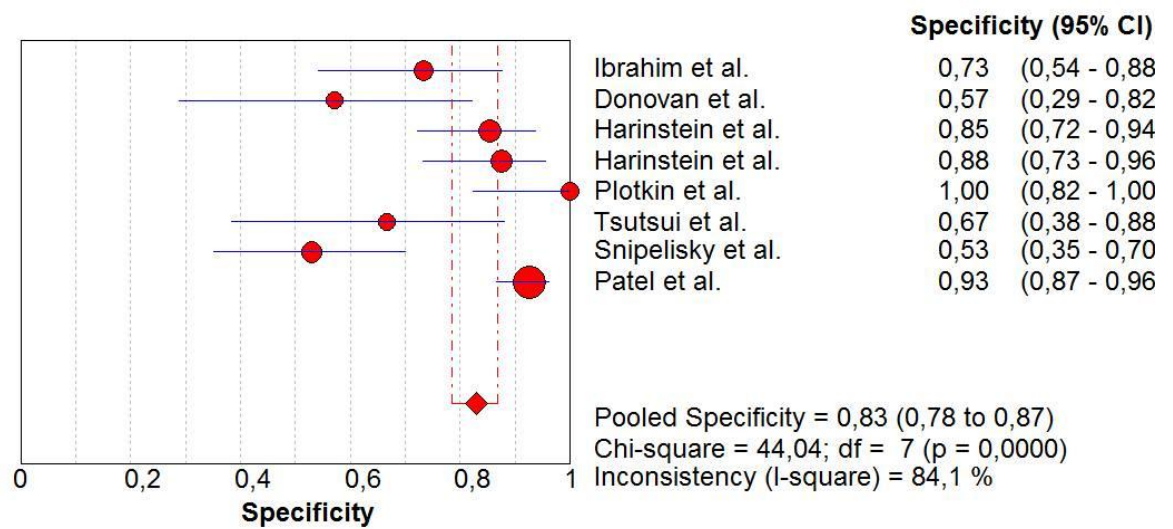


Figure 6 Forest Plot for positive Likelihood Ratio – DSE

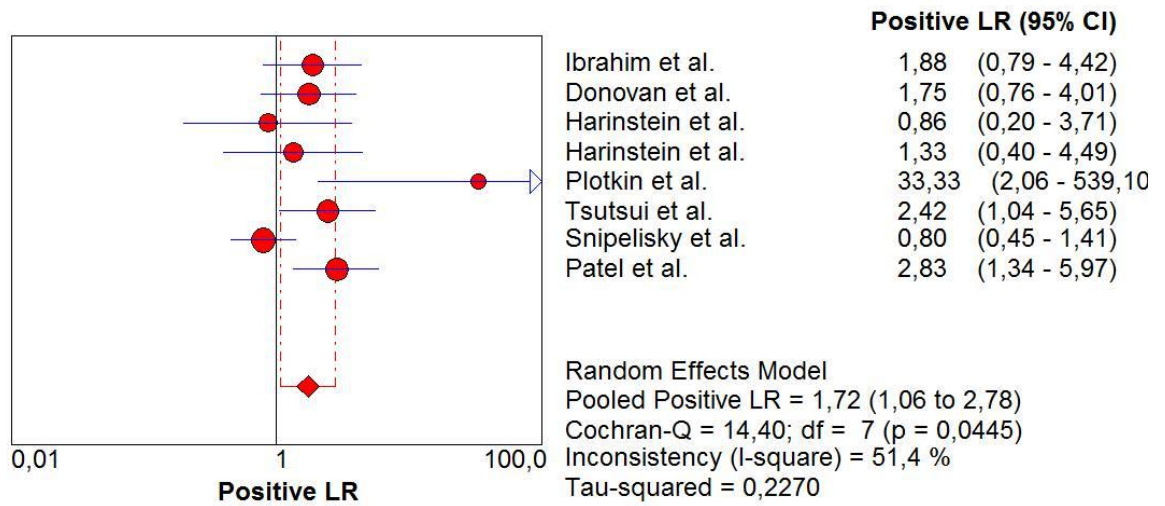


Figure 7 Forest Plot for negative Likelihood Ratio – DSE

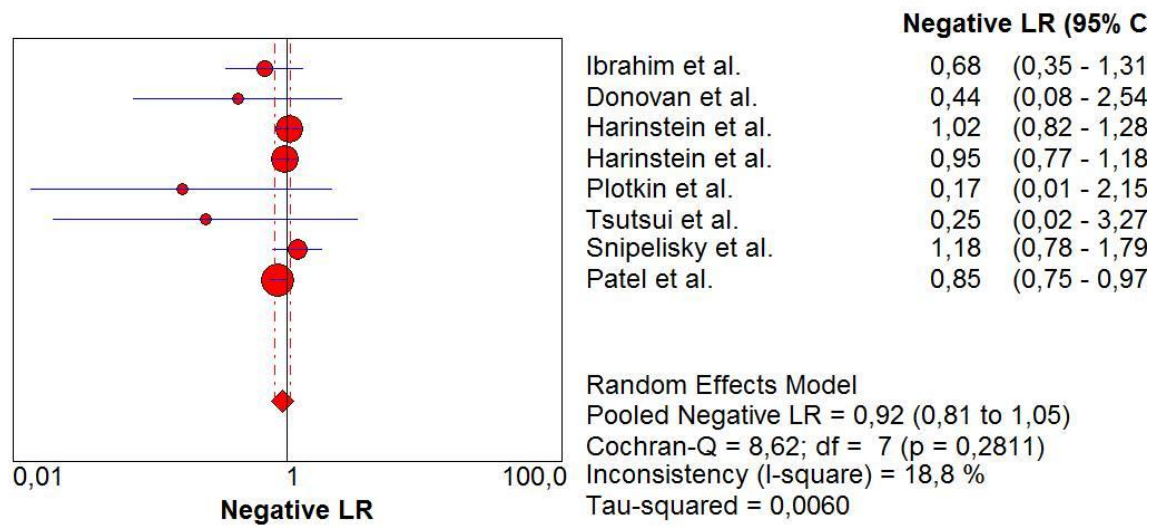


Figure 8 Forest Plot for Diagnostic Odds Ratio – DSE

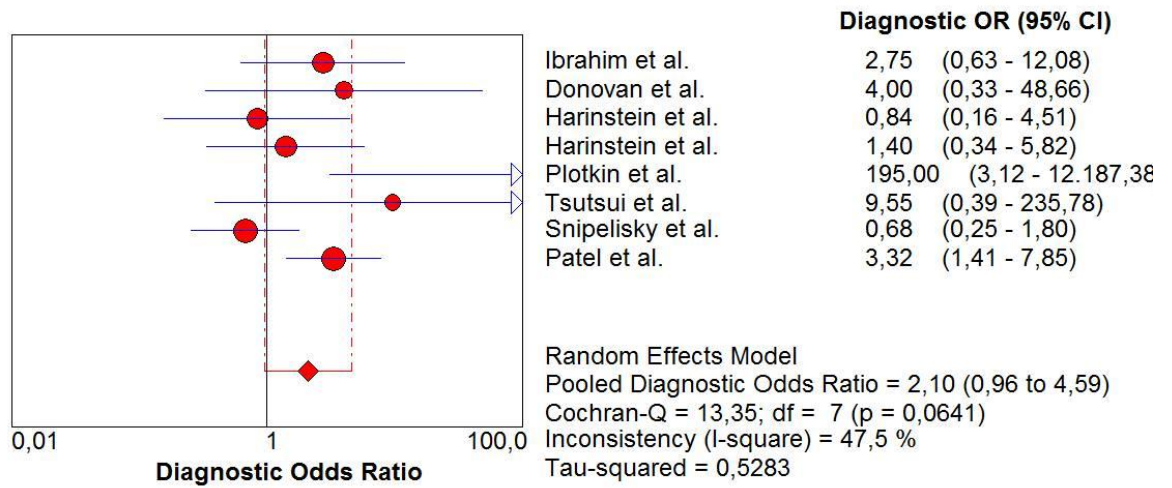


Figure 9 Asymmetrical S-ROC Curve - DSE

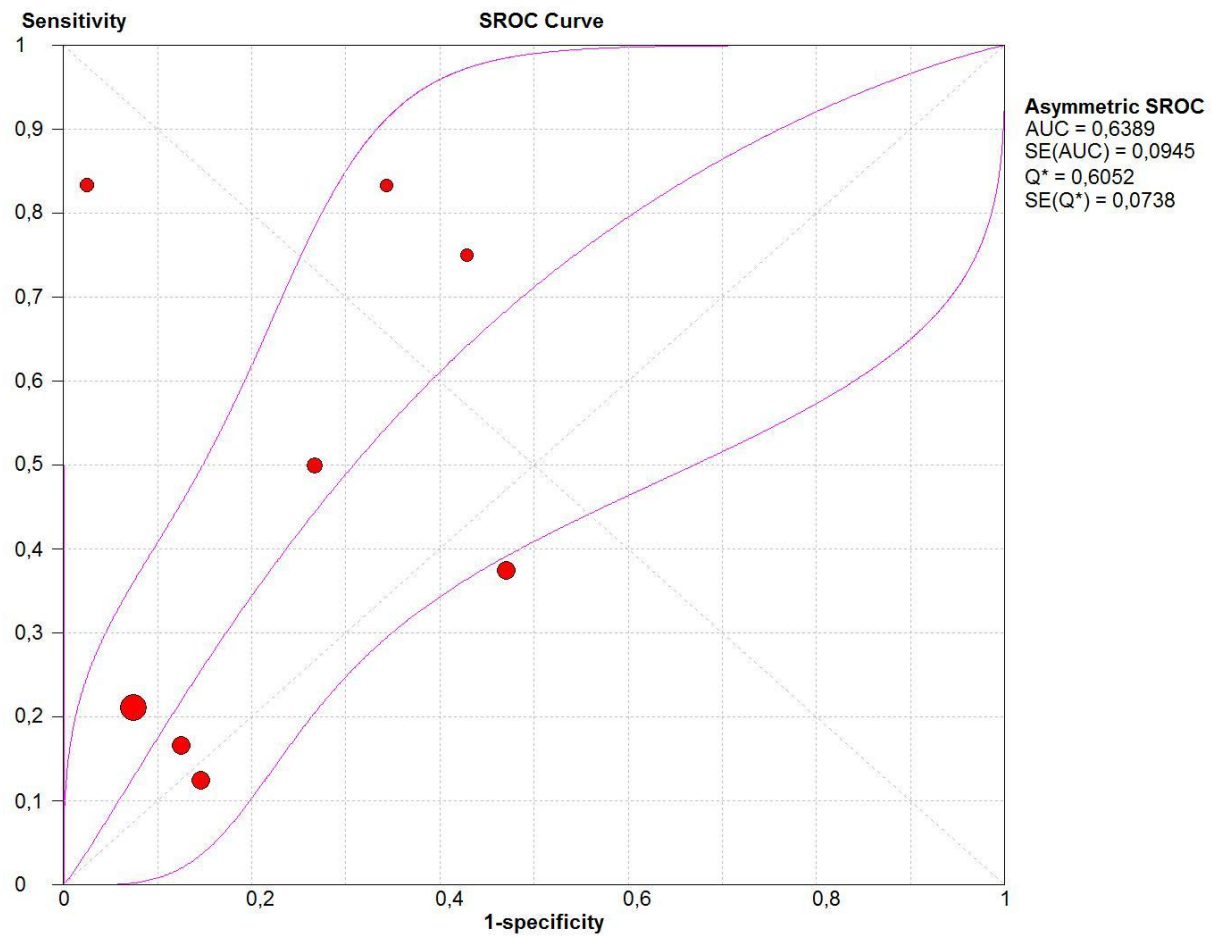


Figure 10 Forest Plot for perioperative MACE – DSE

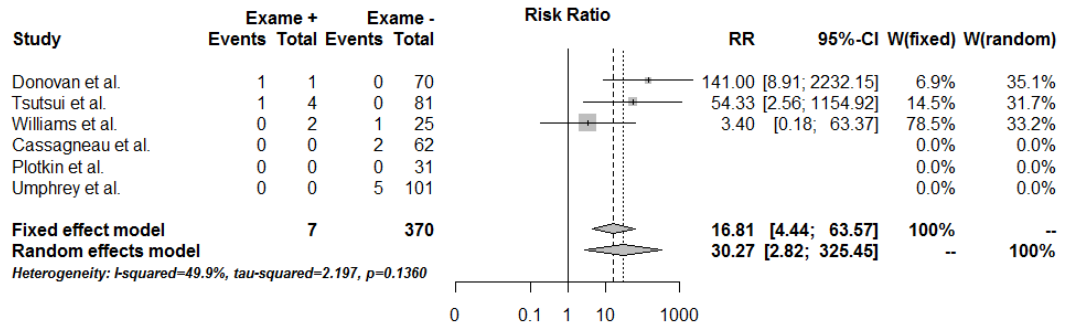


Figure 11 Forest Plot All-Cause Mortality – DSE

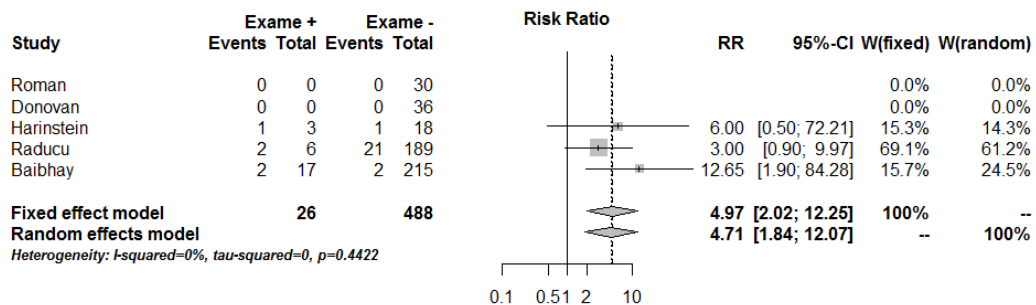


Figure 12 Forest Plot for Sensitivity Meta-Analysis – MPS

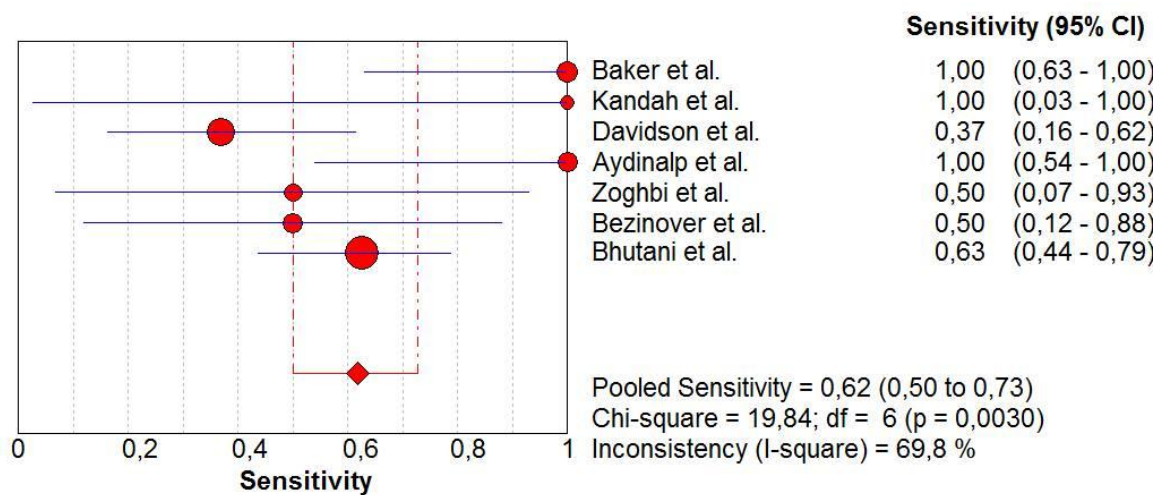


Figure 13 Forest Plot for Specificity Meta-Analysis – MPS

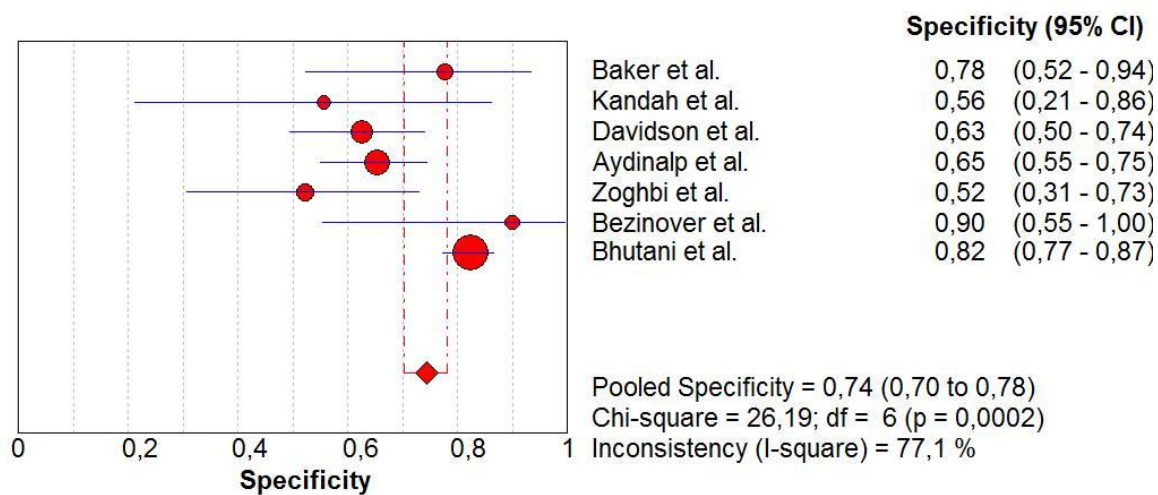


Figure 14 Forest Plot for positive Likelihood Ratio – MPS

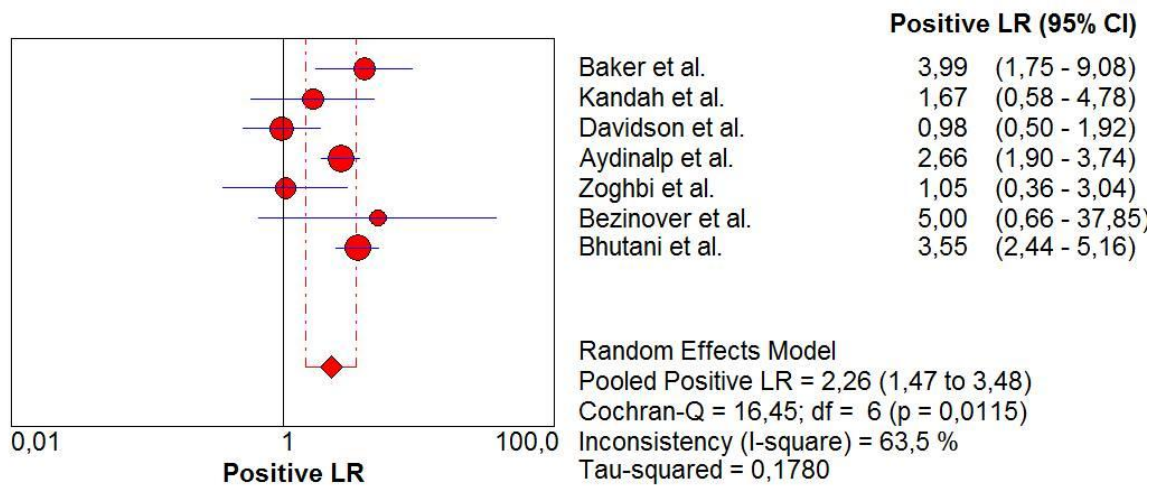


Figure 15 Forest Plot for negative Likelihood Ratio – MPS

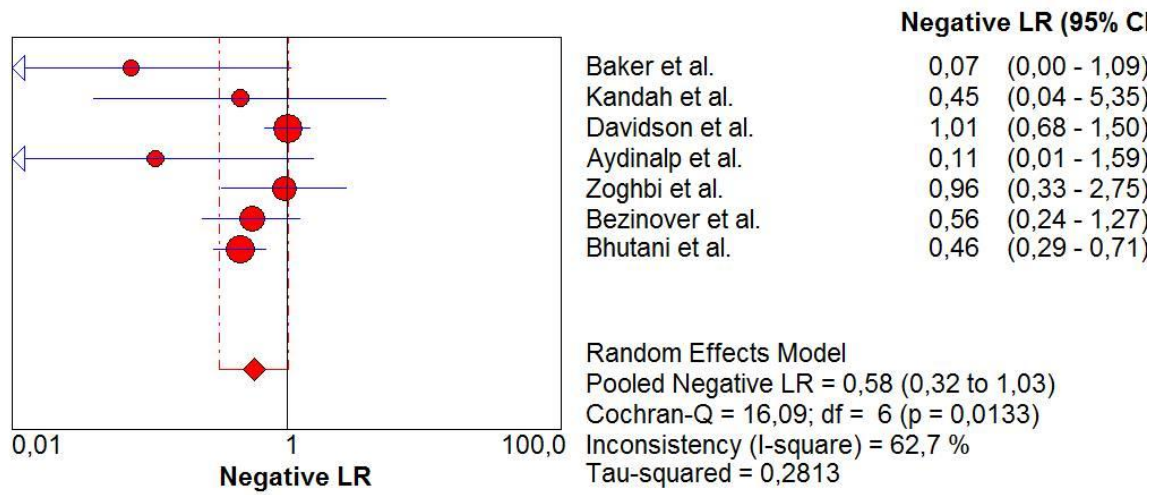


Figure 16 Forest Plot for Diagnostic Odds Ratio – MPS

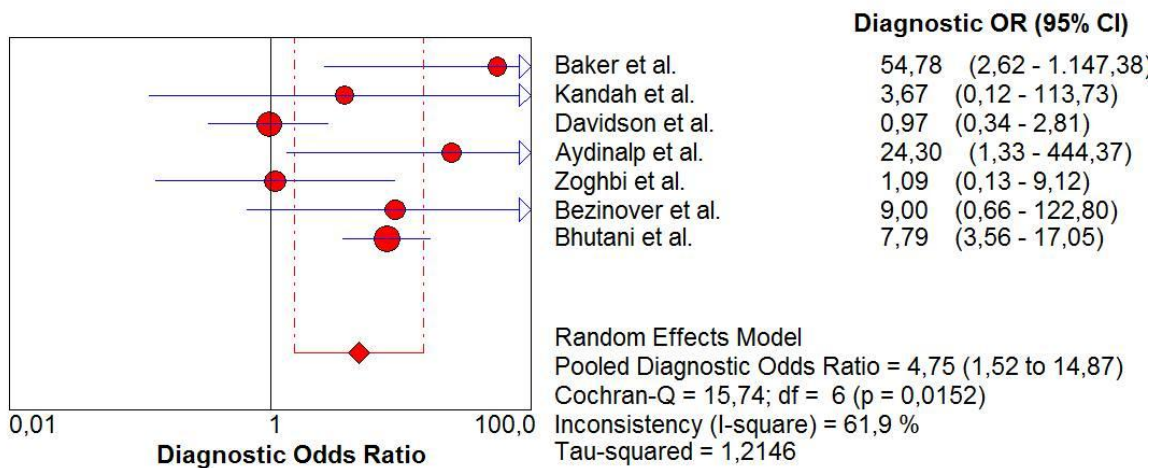


Figure 17 Asymmetrical S-ROC Curve – MPS

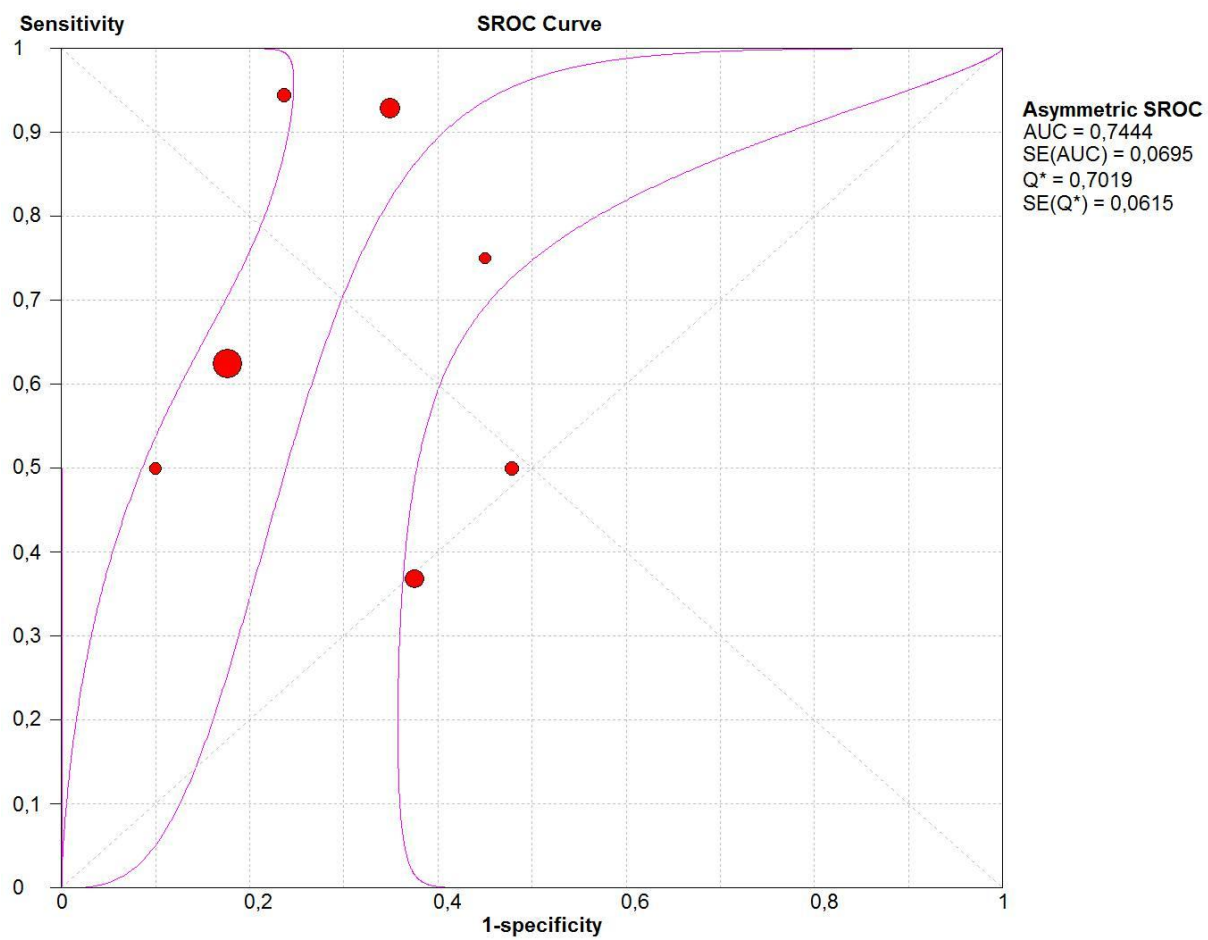


Figure 18 Forest Plot for perioperative MACE – MPS

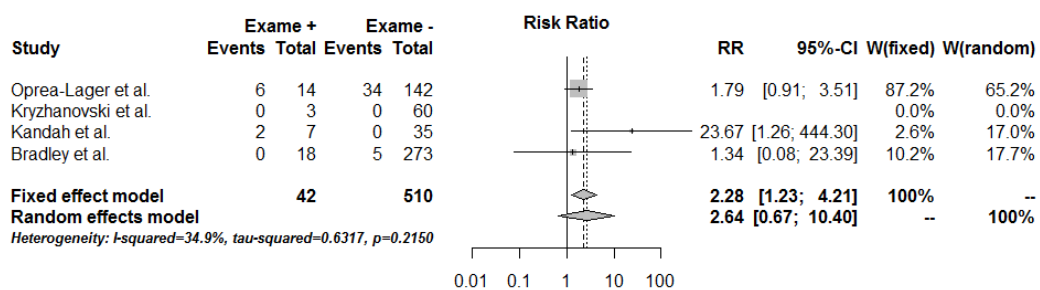


Figure 19 Forest Plot for All-Cause Mortality – MPS

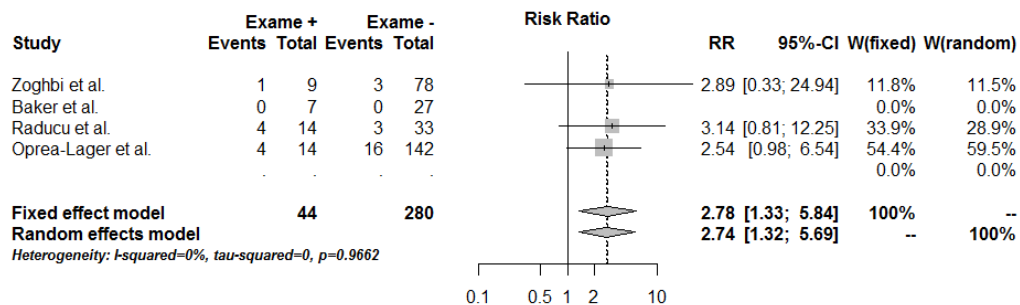


Figure 20 Forest Plot for All-Cause Mortality, excluding the study with lower quality – MPS

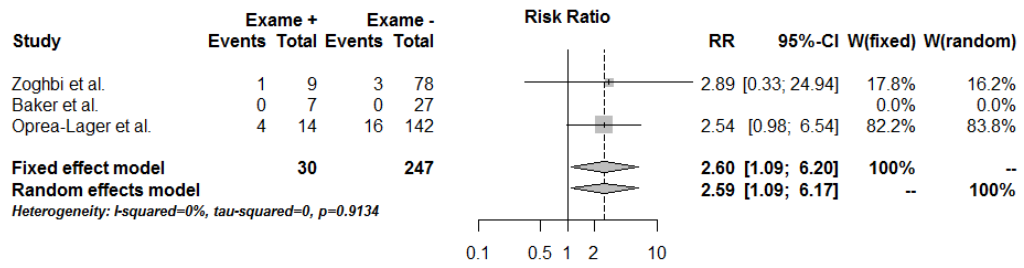


Figure 21 Forest Plot for 1-year All-Cause Mortality – MPS

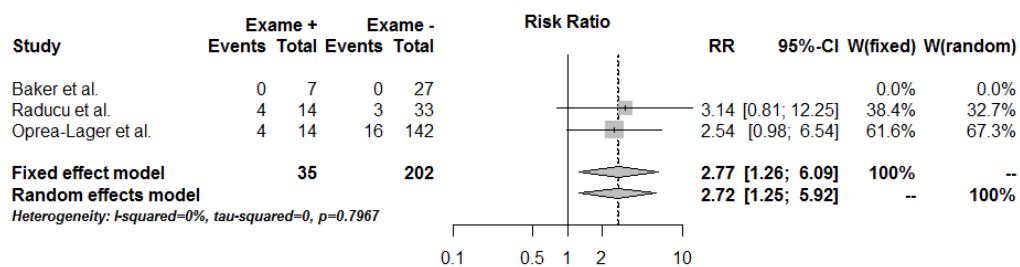


Figure 22 Forest Plot for perioperative MACE – ICA

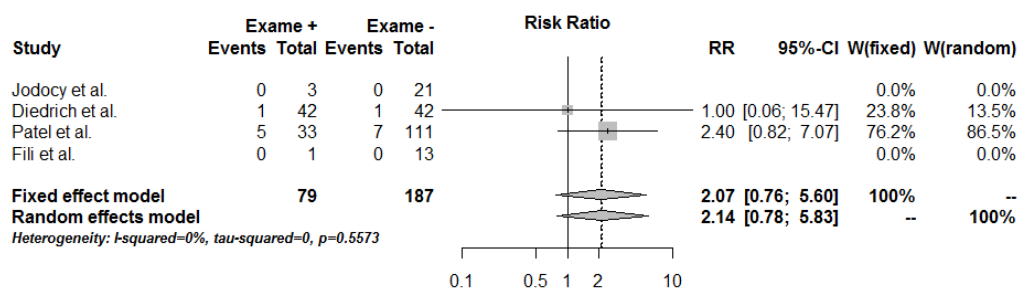


Figure 23 Forest Plot for All-Cause Mortality – ICA

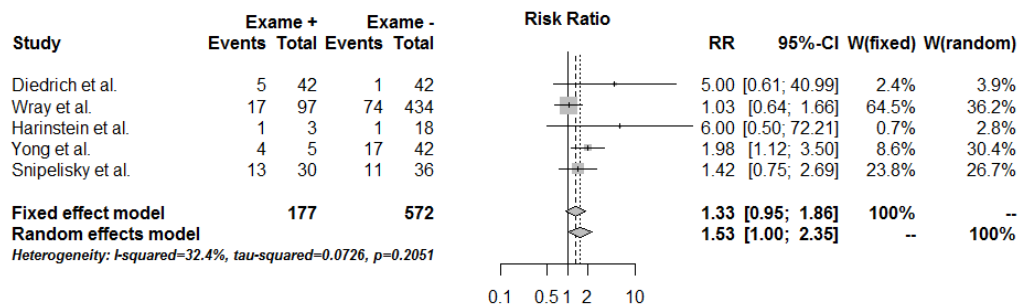


Figure 24 Forest Plot for 1-year All-Cause Mortality – ICA

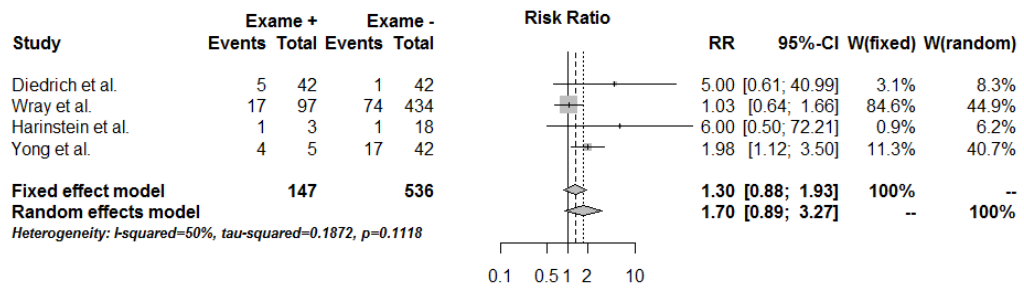


Table 1 Studies included for diagnostic analysis - DSE

Study	TP	FP	FN	TN	Total of patients in the study	Proportion of patients underwent ICA	Definiton of included patients	Criteria for ICA indication	Lesion defined positive ICA	QUADAS-2 criteria analysis of quality
Ibrahim et al. <sup>15</sup>	5	8	5	22	366	10.9%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	NA	RB: P + I – R + F ? AC: P + I ? R +
Donovan et al. <sup>16</sup>	3	6	1	8	190	9.5%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>50%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Findlay et al. <sup>17</sup>	1	6	0	0	117	6%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	Transplanted patients	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P – I + R +
Harinstein et al. <sup>18</sup>	2	7	14	41	105	61%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Harinstein et al. <sup>18</sup>	4	5	20	35	105	61%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>50%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Plotkin et al. <sup>19</sup>	2	0	0	19	40	52.5%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Ramrakhiani et al. <sup>20</sup>	4	10	0	0	201	7%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>70%	RB: P + I – R – F ? AC: P + I – R –
Tsutsui et al. <sup>21</sup>	2	5	0	10	230	7.4%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>50%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Umphrey et al. <sup>22</sup>	0	0	0	9	157	5.7%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Snipelisky et al. <sup>23</sup>	12	16	20	18	66	100%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>50%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Patel et al. <sup>24</sup>	15	10	56	124	420	48.8%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive DSE	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +

TP: True positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; DSE: Dobutamine-Stress Echocardiography; NA: Not available; QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2; RB: Risk of Bias; P: Patient Selection; I: Index Text; R; Reference Standard; F: Flow and Timing; AC: Applicability Concerns.

Table 2 Studies included for prognostic analysis of perioperative MACE - DSE

Study	DSE + Event +	DSE – Event +	DSE + Event –	DSE – Event –	Total of patients in the study	Patients with positive ICA	Included patients	Definition of MACE analyzed	Newcastle criteria for analysis of quality
Donovan et al. <sup>16</sup>	1	0	0	70	190	9	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Tsutsui et al. <sup>21</sup>	1	0	3	81	230	2	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Williams et al. <sup>25</sup>	0	1	2	24	121	NA	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Cassagneau et al. <sup>26</sup>	0	2	0	60	79	NA	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Plotkin et al. <sup>19</sup>	0	0	0	31	40	2	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Umphrey et al. <sup>22</sup>	0	5	0	96	157	0	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼

ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; DSE: Dobutamine-Stress Echocardiography; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MI: Myocardial Infarction; NA: Not available; S: Selection; C: Comparability; O: Outcome.

Table 3 Studies included for prognostic analysis of All-Cause Mortality - DSE

Study	DSE + Event +	DSE – Event +	DSE + Event –	DSE – Event –	Total of patients in the study	Patients with positive ICA	Included patients	All-cause mortality post- LT follow-up	Newcastle criteria for analysis of quality
Roman et al. <sup>27</sup>	0	0	0	30	99	NA	Post-LT patients with high cardiac risk	Mean 8.3 months	S: 3☼ C: 1☼ O: 2☼
Donovan et al. <sup>28</sup>	0	0	0	36	139	NA	Post-LT patients	Mean 15 months	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Harinstein et al. <sup>18</sup>	1	1	2	17	105	3	Post-LT patients with ICA and DSE	1-year	S: 3☼ C: 1☼ O: 3☼
Raducu et al. <sup>29</sup>	2	21	4	168	389	7	Post-LT patients with conclusive DSE	1-year	S: 3☼ C: 0☼ O: 2☼
Baibhav et al. <sup>30</sup>	2	2	15	213	232	NA	Post-LT patients	Mean 3.5 years	S: 3☼ C: 1☼ O: 2☼

ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; DSE: Dobutamine-Stress Echocardiography; NA: Not available; S: Selection; C: Comparability; O: Outcome.

Table 4 Characteristics of the population of each study - DSE

Study	Number of patients	Median age	Male	DM	SAH	Hyperlipidemia	Smoking	Previously diagnosed CAD	Beta-blocker use
Ibrahim et al. <sup>15</sup>	366	56	249	124	131	62	80	40	153
Donovan et al. <sup>16</sup>	190	50	98	30	43	33	101	7	NA
Findlay et al. <sup>17</sup>	117	52	61	20	23	NA	NA	NA	NA
Harinstein et al. <sup>18</sup>	105	61	45	20	29	13	19	NA	53
Plotkin et al. <sup>19</sup>	40	52	23	20	19	NA	17	8	NA
Ramrakhiani et al. <sup>20</sup>	201	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tsutsui et al. <sup>21</sup>	230	56	136	58	69	23	69	11	NA
Umphrey et al. <sup>22</sup>	157	55	112	16	31	NA	91	NA	29
Snipelisky et al. <sup>23</sup>	66	59	45	30	47	14	20	NA	NA
Patel et al. <sup>24</sup>	420	56	279	120	161	112	150	NA	NA
Williams et al. <sup>25</sup>	121	53	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cassagneau et al. <sup>26</sup>	79	52	60	20	18	11	36	0	11
Roman et al. <sup>27</sup>	99	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Donovan et al. <sup>28</sup>	139	51	75	23	29	35	78	NA	NA
Raducu et al. <sup>29</sup>	389	55	254	119	167	207	136	25	NA
Baibhav et al. <sup>30</sup>	232	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

DM: Diabetes mellitus; SAH: Systemic Arterial Hypertension; CAD: Coronary Artery Disease; NA: Not available.

Table 5 Studies included for diagnostic analysis - MPS

Study	TP	FP	FN	TN	Total of patients in the study	Proportion of patients underwent ICA	Definiton of included patients	Criteria for ICA indication	Lesion defined positive ICA	QUADAS-2 criteria analysis of quality
Baker et al. <sup>31</sup>	8	4	0	14	74	35.1%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation with cardiac risk factors	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P – I + R + F + AC: P – I + R +
Kryzhanovski et al. <sup>32</sup>	0	1	0	0	63	1.6%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation with cardiac risk factors	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P – I + R + F + AC: P – I + R +
Senzolo et al. <sup>33</sup>	0	2	0	0	24	8.3%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	Positive MPS	>70%	RB: P – I + R + F + AC: P – I + R +
Kandiah et al. <sup>34</sup>	1	4	0	5	93	10.7%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P – I + R + F + AC: P – I + R +
Oprea-Lager et al. <sup>35</sup>	1	1	0	0	156	1.2%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P – I + R + F + AC: P – I + R +
Davidson et al. <sup>36</sup>	7	24	12	40	83	100%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation with cardiac risk factors	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Aydinalp et al. <sup>37</sup>	6	34	0	64	389	26.7%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive MPS	>50%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Zoghbi et al. <sup>38</sup>	2	11	2	12	87	31%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P – I + R + F + AC: P – I + R +
Bezinover et al. <sup>39</sup>	3	1	3	9	173	9.2%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive MPS	NA	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +
Bhutani et al. <sup>40</sup>	20	46	12	215	414	70.7%	Cirrhotic patients in pre-LT evaluation	High risk patients / positive MPS	>70%	RB: P + I + R + F + AC: P + I + R +

TP: True positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; MPS: Myocardial Perfusion Scintigraphy; NA: Not available; QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2; RB: Risk of Bias; P: Patient Selection; I: Index Text; R; Reference Standard; F: Flow and Timing; AC: Applicability Concerns.

Table 6 Studies included for prognostic analysis of perioperative MACE - MPS

Study	MPS + Event +	MPS – Event +	MPS + Event –	MPS – Event –	Total of patients in the study	Patients with positive ICA	Included patients	Definition of MACE analyzed	Newcastle criteria for analysis of quality
Oprea-Lager et al. <sup>35</sup>	6	34	8	108	156	1	Post-LT patients with high cardiac risk	MI / Cardiac Death / APE	S: 4☼ C: 1☼ O: 2☼
Kryzhanovski et al. <sup>32</sup>	0	0	3	60	63	0	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Kandiah et al. <sup>34</sup>	2	0	5	35	93	1	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Bradley et al. <sup>41</sup>	0	5	18	268	763	NA	Post-LT patients	MI / Cardiac Death	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼

ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; MPS: Myocardial Perfusion Scintigraphy; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MI: Myocardial Infarction; APE: Acute Pulmonary Edema; NA: Not available; S: Selection; C: Comparability; O: Outcome.

Table 7 Studies included for prognostic analysis of All-Cause Mortality - MPS

Study	MPS + Event +	MPS – Event +	MPS + Event –	MPS – Event –	Total of patients in the study	Patients with positive ICA	Included patients	All-cause mortality post-LT follow-up	Newcastle criteria for analysis of quality
Zoghbi et al. <sup>38</sup>	1	3	8	75	87	4	Post-LT patients	Mean 21 months	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Baker et al. <sup>31</sup>	0	0	7	27	74	8	Post-LT patients	1-year	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Raducu et al. <sup>29</sup>	4	3	10	30	389	6	Post-LT patients	1-year	S: 3☼ C: 0☼ O: 2☼
Oprea-Lager et al. <sup>35</sup>	4	16	10	126	156	1	Post-LT patients	1-year	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼

ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; MPS: Myocardial Perfusion Scintigraphy; NA: Not available; S: Selection; C: Comparability; O: Outcome.

Table 8 Characteristics of the population of each study - MPS

Study	Number of patients	Median age	Male	DM	SAH	Hyperlipidemia	Smoking	Previously diagnosed CAD	Beta-blocker use
Baker et al. <sup>31</sup>	74	59	52	30	40	14	38	NA	NA
Kryzhanovski et al. <sup>32</sup>	63	54	45	NA	NA	NA	NA	8	NA
Senzolo et al. <sup>33</sup>	24	49	18	7	2	0	10	NA	NA
Kandiah et al. <sup>34</sup>	93	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Oprea-Lager et al. <sup>35</sup>	156	49	108	28	20	22	47	NA	NA
Davidson et al. <sup>36</sup>	83	56	48	26	21	6	43	NA	NA
Aydinalp et al. <sup>37</sup>	389	55	254	119	167	207	136	25	NA
Zoghbi et al. <sup>38</sup>	87	58	55	26	23	2	11	2	33
Bezinover et al. <sup>39</sup>	173	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bhutani et al. <sup>40</sup>	414	60	248	234	201	71	167	NA	NA
Bradley et al. <sup>41</sup>	763	53	763	478	191	147	139	475	NA
Raducu et al. <sup>29</sup>	389	55	254	119	167	207	136	25	NA

DM: Diabetes mellitus; SAH: Systemic Arterial Hypertension; CAD: Coronary Artery Disease; NA: Not available.

Table 9 Studies included for prognostic analysis of perioperative MACE - ICA

Study	ICA + Event +	ICA – Event +	ICA + Event –	ICA – Event –	Total of patients in the study	Included patients	Lesion defined positive ICA	Definition of MACE analyzed	Newcastle criteria for analysis of quality
Jodocy et al. <sup>42</sup>	0	0	3	21	54	Post-LT patients	>30%	MI / Cardiac Death / APE	S: 4✘ C: 1✘ O: 3✘
Diedrich et al. <sup>45</sup>	1	1	41	41	84	Post-LT patients	>70%	MI / Cardiac Death	S: 4✘ C: 1✘ O: 3✘
Patel et al. <sup>43</sup>	5	7	28	104	144	Post-LT patients	>70%	MI / Cardiac Death	S: 4✘ C: 1✘ O: 3✘
Fili et al. <sup>44</sup>	0	0	1	13	14	Post-LT patients	>50%	MI / Cardiac Death	S: 4✘ C: 1✘ O: 3✘

ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; MACE: Major Adverse Cardiac Events; MI: Myocardial Infarction; APE: Acute Pulmonary Edema; NA: Not available; S: Selection; C: Comparability; O: Outcome.

Table 10 Studies included for prognostic analysis of All-Cause Mortality - ICA

Study	ICA + Event +	ICA – Event +	ICA + Event –	ICA – Event –	Total of patients in the study	Included patients	Lesion defined positive ICA	All-cause mortality post-LT follow-up	Newcastle criteria for analysis of quality
Diedrich et al. <sup>45</sup>	5	1	37	41	84	Post-LT patients with high cardiac risk	>50%	1-year	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Wray et al. <sup>46</sup>	17	74	80	360	531	Post-LT patients with high cardiac risk	>30%	1-year	S: 4☼ C: 1☼ O: 3☼
Harinstein et al. <sup>18</sup>	1	1	2	17	64	Post-LT patients with ICA and DSE	>50%	1-year	S: 3☼ C: 1☼ O: 3☼
Yong et al. <sup>47</sup>	4	17	1	25	47	Post-LT patients with high cardiac risk	>50%	1-year	S: 3☼ C: 1☼ O: 3☼
Snipelisky et al. <sup>23</sup>	13	11	17	25	66	Post-LT patients with high cardiac risk	>50%	3-years	S: 3☼ C: 1☼ O: 3☼

ICA: Invasive Coronary Angiography; LT: Liver Transplantation; NA: Not available; S: Selection; C: Comparability; O: Outcome.

Table 11 Characteristics of the population of each study - ICA

Study	Number of patients	Median age	Male	DM	SAH	Hyperlipidemia	Smoking	MELD
Jodocy et al. <sup>42</sup>	54	56	42	10	11	21	21	15.9
Patel et al. <sup>43</sup>	144	58	111	59	55	NA	NA	19
Fili et al. <sup>44</sup>	14	NA	NA	8	5	2	9	NA
Diedrich et al. <sup>45</sup>	84	60	68	27	39	19	26	15
Wray et al. <sup>46</sup>	531	58	NA	NA	NA	NA	NA	22
Harinstein et al. <sup>18</sup>	64	61	45	20	29	13	19	16.3
Yong et al. <sup>47</sup>	47	57	58	47	NA	NA	NA	21
Snipelisky et al. <sup>23</sup>	66	59	45	30	47	14	20	16.6

DM: Diabetes mellitus; SAH: Systemic Arterial Hypertension; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; NA: Not available.

## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, essa meta-análise que apresentou alta heterogeneidade demonstrou que, entre poucos e pequenos estudos, EED e CPM tem papel limitado em prever um CAT positivo e que estes três testes não predizem satisfatoriamente o risco de eventos cardíacos peri-TxH ou mortalidade por todas as causas. No entanto, a considerável especificidade de EED e CPM aparenta ser acurada para determinar DAC quando o exame é positivo, sua baixa sensibilidade os tornam inadequados para a avaliação cardiológica pré-TxH.

## 8 APÊNDICE

Search Strategy for Scopus 28/08/15:

**DSE:** TITLE-ABS-KEY ( 'echocardiography'/exp OR 'echocardiography' AND ('dobutamine'/exp OR 'dobutamine') OR 'stress echocardiography'/exp OR 'stress echocardiography' AND ('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' ) )

**MPS:** TITLE-ABS-KEY ( 'myocardial perfusion imaging' OR 'heart scintiscanning' OR 'myocardial perfusion scintigraphy' AND 'liver transplantation' )

**ICA:** TITLE-ABS-KEY ( 'percutaneous coronary intervention' OR 'cineangiocardiology' OR 'invasive coronary angiography' AND 'liver transplantation' )

Search Strategy for Web of Science 28/08/15:

**DSE:** Tópico: ("DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY") AND Tópico: ("liver transplantation")

**MPS:** Tópico: ("myocardial perfusion scintigraphy") OR Tópico: ("emission-computed tomography") OR Tópico: ("myocardial perfusion imaging") AND Tópico: ("liver transplantation") Refinado por: Tópico: ("liver transplantation")

**ICA:** Tópico: ("coronary angiography") OR Tópico: ("percutaneous coronary intervention") OR Tópico: ("cineangiocardiology") AND Tópico: ("liver transplantation") Refinado por: Tópico: ("liver transplantation")

Search Strategy for EMBASE 28/08/15:

**DSE:** 'echocardiography'/exp OR 'echocardiography' AND ('dobutamine'/exp OR 'dobutamine') OR 'stress echocardiography'/exp OR 'stress echocardiography' AND ('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation')

**MPS:** 'myocardial perfusion imaging' OR 'heart scintiscanning' AND 'liver transplantation'

**ICA:** 'percutaneous coronary intervention' OR 'cineangiocardiology' AND 'liver transplantation'

Search Strategy for PubMed/MEDLINE 22/08/15:

**DSE:** ("Echocardiography"[MAJR] AND "Dobutamine/diagnostic use"[MAJR]) OR ("Echocardiography, Stress"[MAJR] OR "Echocardiography, Stress/methods"[MAJR]) OR

"Echocardiography/methods"[MAJR]) AND ("Liver Transplantation\*/mortality"[MAJR] OR "Liver Transplantation/adverse effects"[MAJR] OR "Liver Transplantation"[MeSH Terms])

**MPS:** ("Myocardial Perfusion Imaging"[MAJR] OR "Myocardial Perfusion Imaging/methods"[MAJR] OR "Heart/radionuclide imaging"[MAJR] OR "Coronary Artery Disease/radionuclide imaging"[MAJR]) AND ("Liver Transplantation\*/mortality"[MAJR] OR "Liver Transplantation/adverse effects"[MAJR] OR "Liver Transplantation"[MeSH Terms])

**ICA:** ("Coronary Angiography"[MAJR] OR "Coronary Disease/radiography"[MAJR]) AND ("Liver Transplantation\*/mortality"[MAJR] OR "Liver Transplantation/adverse effects"[MAJR] OR "Liver Transplantation"[MeSH Terms])

Search Strategy for BIREME 22/08/15:

**DSE:** (tw:(ecocardiografia)) AND (tw:(dobutamina)) AND (tw:(transplante de fígado)) // (tw:(ecocardiografia sob estresse)) AND (tw:(transplante de fígado))

**MPS:** (tw:(Imagem de Perfusão do Miocárdio)) AND (tw:(transplante de fígado))

**ICA:** (tw:(angiografia coronária)) AND (tw:(transplante de fígado))

Search Strategy for LILACS 22/08/15:

**DSE:** ("ecocardiografia" OR "echocardiography") AND ("dobutamina" or "dobutamine") and ("transplante de fígado" OR "Trasplante de Hígado" OR "liver transplantation") (" ecocardiografia sob estresse" OR "Ecocardiografía de Estrés" OR "stress echocardiography") AND ("transplante de fígado" OR "Trasplante de Hígado" OR "liver transplantation")

**MPS:** ("Myocardial Perfusion Imaging" OR "Imagen de Perfusión Miocárdica" OR "Imagem de Perfusão do Miocárdio") AND ("transplante de fígado" OR "Trasplante de Hígado" OR "liver transplantation")

**ICA:** ("angiografia coronária" OR "Angiography, Coronary" OR "Angiografía Coronaria") AND ("transplante de fígado" OR "Trasplante de Hígado" OR "liver transplantation")

Search Strategy for Cochrane Central 22/08/15:

**DSE:** "echocardiography" AND "dobutamine" AND "liver transplantation"

**MPS:** "Myocardial Perfusion Imaging" AND "liver transplantaion"

**ICA:** "coronary angiography" AND "liver transplantation"

Search Strategy for Opengray.eu 22/08/15:

**DSE:** ("echocardiography" AND "dobutamine") AND ("liver transplantation")

**MPS:** "Myocardial Perfusion Imaging" AND "liver transplantaion"

**ICA:** "coronary angiography" AND "liver transplantation"