

O Coração em Portadores do Vírus da Hepatite C. Avaliação Dopplerecardiográfica

Cardiac Morphofunctional Injuries in Patients with Hepatitis C Virus. Doppler Echocardiographic Evaluation

Carlos Tosta, Ricardo Ladeira, Betty Guz, João Pimenta

Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP

Objetivo: Avaliar possíveis alterações morfofuncionais cardíacas em portadores crônicos do vírus da hepatite C pela Dopplerecardiografia.

Métodos: Estudo observacional caso-controle com análise de parâmetros Dopplerecardiográficos de 31 pacientes portadores crônicos do vírus da hepatite C numa fase não avançada da doença, diagnosticados por biópsia (sem cirrose, carcinoma hepatocelular ou disfunção hepática) e 20 casos-controle.

Resultados: Não houve diferenças estatisticamente significantes da espessura parietal, diâmetros cavitários, fração de ejeção, encurtamento circunferencial e nas velocidades de fluxo mitral e teciduais sistólica e diastólica do anel mitral entre os dois grupos estudados.

Conclusão: Nas fases não avançadas, portadores do vírus da hepatite C não apresentaram alterações morfo-funcionais cardíacas, sob análise do ventrículo esquerdo.

Palavras-chave: Dopplerecardiografia, cardiomiopatia, hepatite pelo vírus C.

Objective: To evaluate the possible morphological and functional heart injuries in hepatitis C virus patients.

Methods: Control-case study analyzing Doppler echocardiographic aspects in 31 hepatitis C virus patients and 20 controls.

Results: There were no significant difference in relation to the myocardial thickening, left ventricular diameters, circumferential shortening, ejection fraction, mitral valve flow velocities, tissue systolic and diastolic mitral annular ones.

Conclusion: Individuals with hepatitis C virus in the initial phases of the disease did not show morpho-functional abnormalities of the heart when evaluated by doppler echocardiography.

Key words: Doppler Echocardiography, cardiomyopathy, hepatitis C virus.

Correspondência: João Pimenta •

Rua das Camélias, 357 - 04048-060 – São Paulo, SP

E-mail: pimenta@cardiol.br

Recebido em 25/01/06; revisado recebido em 24/03/06; aceito em 24/03/06.

A hepatite pelo vírus C (HVC) tem elevada taxa de cronificação, situando-se em 77 % quando pós-transfusional¹ ou em 62 % quando após HVC esporádica². Apresenta prevalência média de 1,2% a 1,5% no sul da Europa e Japão, 0,6% na Europa Central e Estados Unidos³, estimada em torno de 1% a 2% no Brasil⁴. A HVC cronicada tem evolução lenta uma vez que da infecção até o aparecimento de hepatite crônica há um período médio de 10 anos, sendo 20 anos para a cirrose hepática e de 30 anos para o surgimento do carcinoma hepatocelular⁵. Cerca de onze subtipos do vírus são conhecidos, seis deles com maior profundidade, sendo o genótipo 1 o mais encontrado no Brasil. Estudos de prevalência de sorologia positiva para HVC em portadores de cardiomiopatia dilatada (CMD) e em cardiomiopatia hipertrófica (CMH) demonstraram taxas significativamente elevadas de sua presença^{6,7}.

A Dopplerecardiografia constitui método com reconhecida valia no diagnóstico de alterações morfológicas e funcionais das estruturas cardíacas. Mais recentemente foi introduzido o Doppler tecidual das paredes miocárdicas ou do anel mitral, com as variáveis de velocidades diastólica e sistólica para avaliar as mesmas aferições⁸. Na literatura médica disponível não se encontrou pesquisa que tivesse paralelamente incluído o Doppler tecidual e o índice de performance miocárdica (IPM) como variáveis a serem analisadas em portadores de HVC.

Assim, este estudo foi desenvolvido para avaliar novos parâmetros nos indivíduos portadores de HVC na fase crônica, mas não avançada da doença.

Métodos

Delimitação do estudo - Observacional caso-controle com início em setembro de 2000 e encerramento em julho de 2003. Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição.

População - Foram estudados 31 pacientes portadores crônicos da HVC (grupo I), de modo aleatório, de ambos os sexos, sendo 18 mulheres, com idade variando entre 12 e 49 anos, média de 37 anos, supostamente isentos de cardiopatia estrutural. Os diagnósticos de HVC foram estabelecidos entre 1994 e 2002. Foram também estudados 20 casos-controle (grupo II), de modo aleatório, de ambos os sexos, 10 do sexo feminino, com idade variando de 21 a 46 anos, média de 34 anos, provenientes do corpo de funcionários, sem antecedentes de fatores de risco para HVC e sem evidência de cardiopatia. Todos os pacientes do grupo I apresentavam sorologia e teste de biologia molecular (*polimerase chain reaction* - PCR) positivos para HVC, com ou sem início de terapia específica, porém em fase não avançada de infecção crônica, a saber, isentos de cirrose hepática, carcinoma hepatocelular ou disfunção hepática acentuada, confirmados por biópsia hepática. Não foram incluídos no estudo portadores de diabetes melitus, gravidez ou doenças crônicas consumptivas.

Pacientes dos dois grupos foram submetidos à avaliação clínica e eletrocardiográfica durante a fase de inclusão. A avaliação Dopplerecardiográfica foi realizada por meio de um ecocardiógrafo marca Hewlett-Packard, Sonos

2000 com transdutor 3.5-2.5 mHz e registro em fotos de impressora Sonny 890. Os exames foram registrados a 50 ou 100 mm/s e as medidas de acordo com os critérios adaptados da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁹, sendo realizadas três mensurações por parâmetro avaliado. Dois examinadores atuaram nas aferições. Foram analisados os seguintes parâmetros mensuráveis ao modo M, ao Doppler pulsátil e tecidual:

Parâmetros ecocardiográficos do ventrículo esquerdo (fig. 1-A): diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV) e espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPPVE).

Parâmetros funcionais do ventrículo esquerdo - Fração de ejeção (FE) pelo método de Teichholz ao modo M, encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo (ECVE) e o IPM do VE, vindo a expressar as funções sistólica e diastólica desta cavidade.

Doppler do fluxo mitral (fig. 1-B) - Velocidade protodiastólica do fluxo mitral (E), velocidade telediastólica do fluxo mitral (A), relação E/A do fluxo mitral e tempo de desaceleração do fluxo mitral (TD). O IPM foi mensurado a partir de intervalos do fluxo mitral e de via de saída de VE (fig. 1-C).

Doppler tecidual do anel mitral lateral (fig. 1-D) - Velocidade protodiastólica do anel mitral (E'), velocidade telediastólica do anel mitral (A') e velocidade sistólica (S) do anel mitral lateral.

Após o início do estudo novas variáveis de Doppler tecidual para avaliação das alterações diastólicas foram utilizadas - últimos 23 casos - para a aferição das velocidades teciduais E', A' e S obtidas do anel mitral.

Exames laboratoriais - A) MEIA (imunoenzima ensaio por micropartículas) de 3ª geração, foi realizado em equipamento AxSYM (Abbott Diagnostics, EUA). Os antígenos do HVC utilizados na sensibilização das micropartículas foram: C22, C33c, NS4 e NS5 com o sistema de revelação fluorescente. B) Immunoblot de 3ª geração de procedência comercial (Cambridge, lotech, EUA) realizado como teste suplementar. C) A PCR utilizou-se metodologia *in house* os primers externos 5' NC - " BIO CCC TGT GAG GAA CTW CTG TCT TCA CGC " e 5' NC - 2 "BIO GGT GCA CGG TCT ACG AGA CCT " . D) A genotipagem foi realizada por método de hibridização reversa utilizando-se InnoLipa (Innogenetics, Bélgica).

Parâmetros histopatológicos à biópsia hepática - As análises histopatológicas consistiram de classificações quanto ao estágio de alterações estruturais de 0 a 4 e quanto à atividade periportal, de 0 a 4, segundo critério da Sociedade Brasileira de Hepatologia e Sociedade Brasileira de Patologia do Fígado¹⁰ que estabelece atividade periportal: 0 = normal, 1 = infiltrado inflamatório na maior parte dos espaços portais sem agressão da placa limitante, padrão da antiga hepatite crônica persistente, 2 = necrose saca-bocado (NSB) de grau discreto, antiga hepatite crônica ativa (HCA), 3 = NSB de grau moderada (HCA moderada), 4 = NSB de grau intenso (HCA intensa). Do mesmo modo classifica a alteração estrutural: 0 = normal, 1 = expansão fibrosa portal e periportal, 2 = grau 1 (+) formação de septos periportais, 3 = grau 2 (+) formação

de septos porta-centro com presença de nódulos ocasionais e amplo predomínio da estrutura lobular, 4 = cirrose.

Tratamento estatístico - Os dados quantitativos foram analisados pelo teste *t* de student para comparação das médias entre grupos e serão apresentados em valores médios \pm desvio padrão, probabilidade de acaso $p < 0,05$ e significância de 95% e teste não paramétrico de Wilcoxon para concordância inter-observador.

Resultados

A análise da amostra populacional evidenciou uma média etária e distribuição de sexo sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos bem como os parâmetros ecocardiográficos ao modo M, ao Doppler do fluxo mitral e ao Doppler tecidual do anel mitral (tab. 1). As variáveis quantitativas mensuradas pelo Doppler no espectro do fluxo mitral e de via de saída de ventrículo esquerdo dos pacientes com HVC não evidenciaram resultados significativamente diferentes daqueles do grupo controle.

A histopatologia hepática mostrou em todos os pacientes estágio de alteração estrutural ≤ 3 e atividade periportal ≤ 2 , indicando fases não avançadas da doença (tab. 2).

Discussão

Os resultados obtidos neste estudo envolvendo análise de variáveis Dopplerecardiográficas como espessuras, diâmetros cavitários e parâmetros de função sistodiastólica do ventrículo esquerdo assim como variáveis do Doppler do fluxo mitral e do Doppler tecidual do anel mitral lateral, mostraram concordância com alguns resultados relatados até o momento, ou seja, a de que não haveria evidências suficientes para atribuir à HVC um potencial de agressão ao miocárdio humano. Os parâmetros de fluxo mitral E, A, relação E/A, DT que analisam a função diastólica assim como o IPM de utilidade na análise da função sistodiastólica de VE¹¹, não mostraram diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo controle. Num estudo de prevalência de HVC em pacientes portadores de cardiomiopatias em 19 instituições japonesas, também foram encontradas taxas de 10,6% de HVC soropositividade entre portadores de CMH e 6,3% entre acometidos de CMD em contraposição a 2,4% em doadores de sangue e 5,4% em freqüentadores de 5 hospitais gerais¹².

Porém, há estudos com maior número de casos com resultados discordantes. Matsumori e cols. relatou uma casuística de 10 (13,5%) casos de HVC dentre 76 pacientes acometidos de CMD, indicando relação causal igualmente

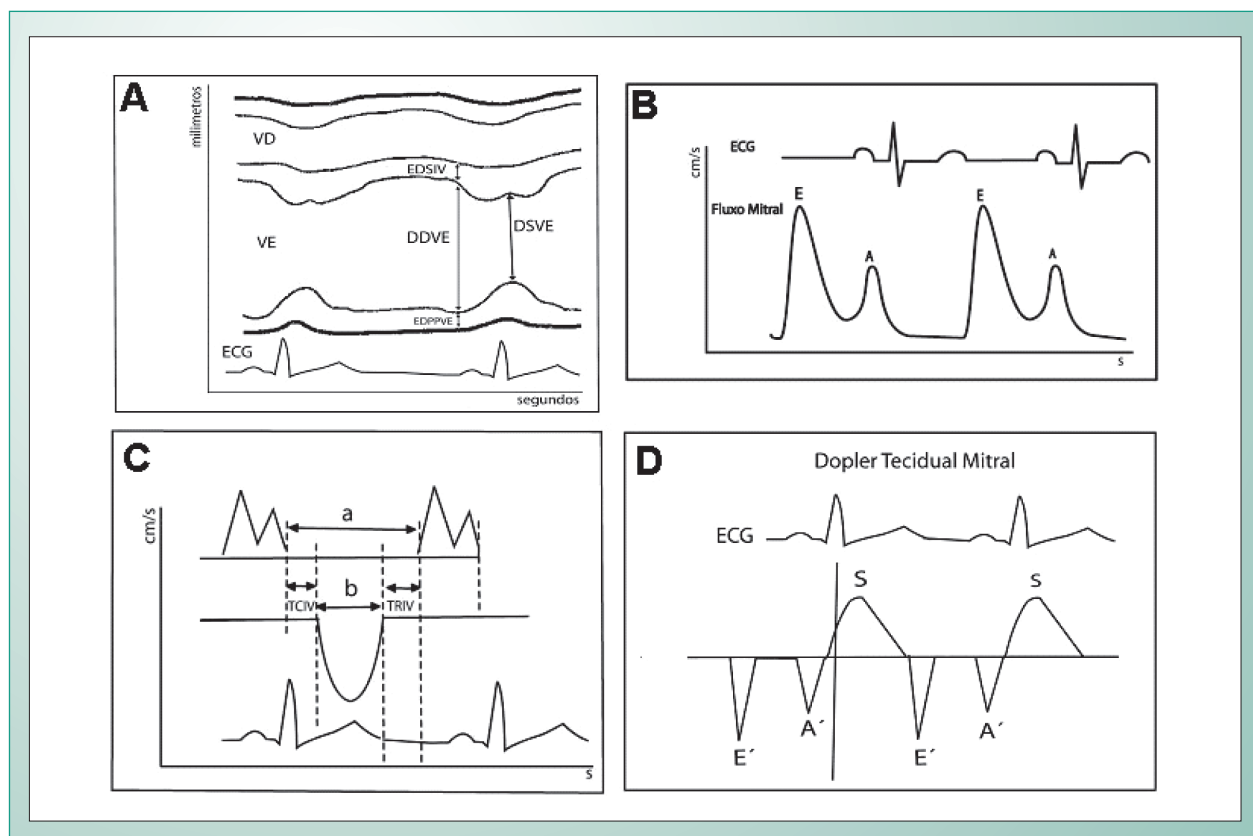


Fig. 1 - Esquema metodológico da avaliação dos parâmetros Dopplerecardiográficos empregados no estudo. Metodologia empregada no estudo para avaliar os parâmetros dopplerecardiográficos do ventrículo esquerdo. Em A, mensuração das espessuras e diâmetros; em B medidas da velocidade do fluxo mitral; em C, curva espectral da via de saída, e em D, velocidades teciduais do anel mitral. VD- ventrículo direito; VE- ventrículo esquerdo; DDVE- diâmetro diastólico de VE; DSVE- diâmetro sistólico do VE; EDSIV- espessura diastólica do septo interventricular; EDPPVE- espessura diastólica da parede posterior do VE; E- velocidade protodiastólica do fluxo transvalvar mitral; A- velocidade telediastólica do fluxo transvalvar mitral; IPM- índice de performance miocárdica = $(a - b) / b$ ou $(TCIV + TRIV) / TE$, TCIV = tempo de contração isovolumétrica; TRIV- tempo de relaxamento isovolumétrico; TE- tempo ejetivo do VE; E'= velocidade protodiastólica do doppler tecidual do anel mitral; A'= velocidade telediastólica do doppler tecidual do anel mitral; S- velocidade sistólica do doppler tecidual do anel mitral.

Artigo Original

	Grupo I (n=31)	Grupo II (n=20)	valor do p
Idade (em anos)	12-49 (média 37)	21-46 (média 34)	NS
Sexo feminino	18 (58%)	10 (50%)	NS
ECG normal	54,8%	75%	NS
DAE (mm)	31,58±4,93	30,01±3,98	NS
DDVE (mm)	48,62±4,53	47,72±3,72	NS
DSVE (mm)	30,32±3,44	30,68±2,56	NS
EDSIV (mm)	8,93±1,31	8,56±0,82	NS
EDPPVE (mm)	8,56±1,10	8,28±0,92	NS
ECVE (%)	37,61±4,48	35,84±2,27	NS
TE (ms)	314,97±21,93	303,46±22,50	NS
FE	0,67±0,06	0,68±0,04	NS
IPM	0,35±0,11	0,34±0,13	NS
E	76,87±15,09	73,01±14,07	NS
A	48,93±9,92	47,87±5,84	NS
E/A	1,62±0,39	1,53±0,30	NS
DT	184,58±24,34	178,48±21,81	NS
E´	15,21±3,68	15,87±2,52	NS
A´	10,93±2,27	11,22±2,12	NS
S	12,42±1,28	12,24±1,58	NS

ECG- eletrocardiograma; DAE- diâmetro do átrio esquerdo; DDVE- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EDSIV- espessura diastólica do septo interventricular; EDPPVE- espessura diastólica da parede posterior de ventrículo esquerdo; ECVE- encurtamento circunferencial do diâmetro maior do ventrículo esquerdo; TE- tempo ejetivo do ventrículo esquerdo; FE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IPM- índice de performance miocárdica; E- velocidade protodiastólica mitral; A- velocidade telediastólica mitral; E/A- relação E/A mitral; DT- tempo de desaceleração do fluxo mitral; E´ = velocidade protodiastólica tecidual do anel mitral; A´ = velocidade telediastólica tecidual do anel mitral; S- velocidade sistólica tecidual do anel mitral. NS- estatisticamente não significante.

Tabela 1 - Parâmetros dos dois grupos de pacientes, representados pelos valores ± desvio-padrão

Grau	Alterações estruturais	Atividade periportal
0	2 (6,5%)	1 (3,2%)
1	13 (41,9%)	13 (41,9%)
2	13 (41,9%)	17 (54,8%)
3	3 (9,7%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 2 - Perfil histopatológico hepático dos pacientes do grupo I submetidos à biópsia (n=31)

significante para a presença de CMH¹³. Posteriormente o mesmo grupo apresentou o resultado de 9 anos de seguimento em que havia 14 (16,3%) de portadores de HVC dentre 86 pacientes acometidos de CMH¹³. Ambos os estudos utilizaram métodos sorológicos e de biologia molecular, assim como biópsia endomiocárdica em seus protocolos. Estes achados foram robustecidos com o estudo de Okabe¹⁴ com o encontro de material viral de HVC em tecido miocárdico bem como no fígado de três pacientes acometidos de miocardite que faleceram de insuficiência cardíaca congestiva.

Por outro lado, existem investigações que indicam a falta de relação entre HVC e desenvolvimento de cardiomiopatia.

Dessa forma, na Grécia, Dalekos e cols.¹⁵, acompanhou 102 casos de portadores crônicos de HVC durante 9,2 anos e 55 casos de CMD pelo período de 13,3 meses com diagnóstico para HVC em amostras de sangue, assim como para o diagnóstico de cardiomiopatia, porém sem análise histológica ou biomolecular viral de tecido miocárdico. Nestes grupos não encontrou correlação de causalidade seja no aparecimento de HVC em portadores de CMD, seja na detecção de envolvimento miocárdico nos portadores de HVC. Contudo, os critérios para envolvimento miocárdico previam graus não tão incipientes de comprometimento ventricular esquerdo (fração de ejeção ≤45%), ECVE <30% ao modo M, e DDVE >57 mm/m², com ou sem sintomas.

Sugeriu que fatores hereditários étnicos ou genéticos e também outros como costumes e terapias populares tais quais acupuntura e incisões cutâneas com facas não esterilizadas pudessem explicar as diferenças de prevalência¹⁵, embora possíveis diferenças metodológicas e tamanho da amostra respondiam pelas divergências encontradas. Assim, concluiu recomendando a não necessidade de testes sorológicos para HVC em portadores de CMD nem o seguimento de portadores de HVC visando detecção de cardiomiopatia. Em outro importante estudo na Itália¹⁶, 752 pacientes cardiopatas pertencentes a um programa de transplante cardíaco de seis

hospitais dos quais 309 portadores de CMD, foram pesquisados quanto a presença de HVC. Os resultados mostraram uma positividade sorológica e de biologia molecular global de 5,4%. Entretanto, a mesma taxa foi de 3,9% no grupo de CMD e de 6,5% para os não miocardiopatas. Consideraram os autores, portanto, que não houve relação causal entre a HVC e CMD.

Assim, diante destas observações, constatou-se que os estudos anteriores concentravam-se em analisar a prevalência de HVC por sorologia e ou biologia molecular em portadores de cardiomiopatias como estratégia para pesquisa de relação causal entre esta virose e possível acometimento cardíaco. Autores japoneses o fizeram também em tecido miocárdico de biópsia e de material de necropsia¹⁷.

O presente estudo foi realizado a partir de indivíduos portadores de HVC, sabidamente não cardiopatas, para avaliação de alterações morfo-funcionais do VE. Mesmo assim foram definidos critérios limitantes de envolvimento miocárdico mais restritivos o que, apesar de potencialmente mais sensíveis, não logrou detectar relação causal entre HVC e alterações morfológicas e funcionais miocárdicas.

As variáveis do Doppler tecidual E', A' e S que respectivamente refletem a performance da proto e telediástole, assim como a função contrátil global de VE, também se apresentaram normais e indistinguíveis do grupo

controle. Em relação à última, a velocidade sistólica do anel mitral (S), a variável teve importância adicional na avaliação da função contrátil global do VE, pois, não foram realizadas mensurações quantitativas da contração segmentar ou global. Da mesma forma, estas variáveis teciduais não foram utilizadas nos outros estudos analisados.

Portanto, como outros estudos foram conduzidos em populações não homogêneas e partindo de doentes cardiopatas, o que pode induzir a conclusões equivocadas, os achados do presente estudo sugerem que o comprometimento cardíaco em portadores de HVC é muito questionável, principalmente numa fase não avançada da doença.

Limitações do estudo - Uma das limitações foi a pequena casuística de 31 portadores de HVC devido às dificuldades metodológicas, como obter consentimento para realização de biópsias. O Doppler tecidual foi utilizado apenas nos últimos 23 pacientes. Porém, como pôde ser observado, todos os parâmetros Dopplerecardiográficos não mostraram diferenças entre os indivíduos do grupo I e grupo II, podendo sugerir que o aumento do número de pacientes estudados não iria alterar os resultados. Não foram realizadas mensurações quantitativas da contratilidade segmentar, uma vez que foi optado pelas mensurações ao modo M, e as análises visuais não indicavam qualquer comprometimento da contratilidade.

Referências

1. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non A, non B (type C) pos-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-81.
2. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynsky K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
3. Alter, HJ. Descartes before the horse: I clone, therefore I am: The Hepatitis C virus in Current Perspective. *Ann Intern Med* 1991; 115: 644-9.
4. Ferreira C, Silveira T. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia. *Rev Bras Epid* 2004; 7: 473-87.
5. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Furuta S. Natural history of hepatitis C. *Intervirology* 1994; 37: 101-7.
6. Matsumori A, Yoshiki M, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995; 92(9): 2519-25.
7. Matsumori A, Matoba Y, Nishio R, Ono K, Sasayama S. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 222(3): 678-82.
8. Waggoner AD, Bierg SM. Tissue Doppler Imaging: A useful echocardiograph method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(12): 1143-52.
9. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN. Standardization of M mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222-30.
10. Gayotto LCR. Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *GED. Gastroenterol Endosc Dig* 2000; 19(3): 137-40.
11. Salgado AA, Albanesi Filho FM, Castier M, Bedirien R. Índice de performance miocárdica. Fim da fração de ejeção? *Rev Bras Ecocardiogr* 2004; 17(3): 69-74.
12. Matsumori A, Osashi N, Hasegawa K, et al. Hepatitis C virus infection and heart diseases: a multicenter study in Japan. *Circ J Journal* 1998; 62: 389-91.
13. Matsumori A. Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. Clinical practice of hepatitis: myocardial diseases, nephritis, and vasculitis with hepatitis C virus. *Intern Med* 2001; 40: 182-4.
14. Okabe M, Fukuda K, Arahawa K, Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with Hepatitis C virus infection. *Circulation* 1997; 96: 22-4.
15. Dalekos GN, Achenbach K, Christodoulou D, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy: lack of association with hepatitis C virus infection. *Heart* 1998; 80: 270-5.
16. Prati D, Poli F, Farma E, et al. Multicenter study on hepatitis C virus infection in patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* 1999; 58: 116-20.
17. Matsumori A, Yutani C, Ikeda Y, Kawai S, Sasayama S. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Mod Pathol* 2000; 80(7): 1137-42.