

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Risco Cardiovascular associado à Hepatite C

Aluno:
Filipe Albuquerque Patrício (nr 33490)

Diretor do Serviço de Gastro: Professor Doutor Rui Tato Marinho

Orientadora: Professora Doutora Maria de Fátima Soares Silveira Serejo

Agradecimento

À Professora Doutora Maria de Fátima Soares Silveira Serejo, minha Orientadora, pela serenidade, apoio, disponibilidade e empenho que demonstrou ao longo do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado, a minha gratidão.

Lista de abreviaturas

VHC: Vírus da Hepatite C

AAD: Antivíricos de Ação Direta

CHC: Carcinoma Hepatocelular

IFN: Interferão

DCV: Doença Cárdio Vascular

OMS: Organização Mundial de Saúde

Lista de figuras

figura 1:História da epidemia dos diferentes genótipos do VHC em Lisboa, Portugal....	8
figura 2:História natural da infeção pelo VHC	11
figura 3:Evolução da hepatite C crónica	12
figura 4:Manifestações extra-hepáticas.....	13
figura 5:Mecanismos fisiopatológicos associados a manifestações extra-hepáticas	14
figura 6:Mecanismos fisiopatológicos que levam a alteração do metabolismo dos lípidos	15
figura 7:Repercussões da hepatite C em doentes com doença coronária conhecida	26
figura 8 Alterações verificadas na placa arteriosclerótica das artérias carótidas depois de terapêutica com AAD	28

Lista de tabelas

Tabela 1: Comparação de doentes pós-AVC com VHC positivo vs. negativo.	16
Tabela 2: Relação entre VHC arteriosclerose nas artérias carótídeas. B- Impacto do tabaco	18
Tabela 3: Relação entre VHC e arteriosclerose nas artérias coronárias.	19
Tabela 4: Relação entre a carga viral e patologia coronária.	20
Tabela 5: Relação entre VHC e velocidade propagação de onda.	21
Tabela 6: Relação entre VHC e doença arterial periférica.	21
Tabela 7: Relação entre VHC e as alterações verificadas na RM-cardíaca.	22
Tabela 8: Relação entre VHC e alterações cerebrovasculares.	23
Tabela 9: Relação entre VHC e mortalidade cardiovascular.	24
Tabela 10: Incidência de patologia extra-hepática em doentes mono e co-infetados com HIV, VHC e VHB.....	25
Tabela 11: Incidência de patologia cardiovascular em doentes mono e co-infetados com HIV, VHC.....	25

Índice

Agradecimento	1
Lista de abreviaturas	2
Lista de figuras	3
Lista de tabelas	3
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Epidemiologia	8
Transmissão	9
Sintomas	10
Métodos de diagnóstico	11
Manifestações extra-hepáticas	13
Hepatite C e a lesão cardiovascular. potenciais mecanismos de dano relacionados ao vírus)	14
Hepatite C e arteriosclerose	17
<i>Nas artérias carotídeas</i>	17
<i>Nas artérias coronárias</i>	18
Hepatite C e outros eventos cardiovasculares.....	21
Hepatite C e as alterações cerebrovasculares.....	23
Hepatite C e mortalidade cardiovascular	24
Tratamento	27
Qual o efeito da erradicação do vírus da hepatite C no risco cardiovascular?	28
Conclusão	30
Bibliografia	32

Resumo

Introdução: A Hepatite C é uma doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC), apresentando-se como uma das principais causas de doença hepática crônica. Esta doença constitui um grave problema de saúde pública, não só pela sua elevada taxa de progressão para a cronicidade, e conseqüente evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), como também pela sua repercussão extra-hepática.

Objetivos: Com este trabalho, pretendo analisar o risco cardiovascular associado à infecção pelo VHC, através da informação existente na literatura mais recente.

Método: Revisão de literatura mais recente publicada nas bases de dados Pubmed, ResearchGate, Medline, Embase e Cochrane Library, utilizando os termos-chave, pesquisa de informação em websites de organizações nacionais e internacionais relevantes.

Desenvolvimento: A infecção pelo vírus da Hepatite C, pode levar ao aumento de doença cardiovascular por vias diretas e indiretas, tal como: a inflamação crônica, disfunção endotelial, invasão direta da parede arterial, aumento da resistência à insulina ou a esteatose hepática. A Nova terapêutica com antivíricos de ação direta (AAD), apresenta taxas de cura que ultrapassa os 95%, permitindo ainda, a avaliação através de novos estudos, da repercussão desta terapêutica nos eventos cardiovasculares.

Conclusão: Após uma análise cuidada da literatura conclui-se que, o VHC representa um fator de risco, independente, que contribui para o aumento do risco cardiovascular. O VHC está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de arteriosclerose nas artérias coronárias e carótidas, assim como de lesão do miocárdio. O desenvolvimento de novas terapêuticas com maior eficácia antivírica, que proporcionam a erradicação viral, através de uma metodologia mais simples e viável, demonstram potencial para reduzir a taxa de morbilidade e mortalidade cardiovascular, em pessoas portadoras do VHC. O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavra chave: Hepatite C, eventos cardiovasculares, arteriosclerose, erradicação, antivíricos de ação direta

Abstract

Introduction: Hepatitis C is a liver disease caused by hepatitis C (HCV), presenting as one of the main causes of chronic liver disease. This constitutes a serious risk to public health due to the high progression rate to chronicity, possible evolution to cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and also for the burden of its extra-hepatic repercussions.

Objectives: The main objective is to assess the cardiovascular risk associated with hepatitis C infection.

Method: Review of the most recent literature published in the Pubmed, ResearchGate databases using key-words; search for relevant information in national and international webpages.

Development: Hepatitis C infection can lead to worsening of cardiovascular disease through direct and indirect pathways, such as chronic inflammation, endothelial dysfunction, direct invasion of the arterial wall, increased insulin resistance or hepatic steatosis. New therapy with Direct Acting Antivirals (DAA) has a cure rate near 95%, enabling nowadays, new research into its repercussion on the cardiovascular events.

Conclusion: After a careful analysis of the literature, it was concluded that the Hepatitis C virus is an independent risk factor. On its own, contributes to the increase of cardiovascular risk by development of atherosclerosis in the arteries coronary and carotid arteries, as well as incurring/producing myocardial injury. The development of new and more effective antiviral therapy, led to the virus eradication through a simpler and more viable methodology; have demonstrated additionally the potential to reduce the rate of cardiovascular mortality, in hepatitis C carriers/hosts. Several studies demonstrated that application of such therapies, following eradication of the virus, lead to very positive results. The final work expresses author opinion and not of the FML.

Key words: Hepatitis C, cardiovascular events, arteriosclerosis, eradication, Direct Acting Antivirals.

Introdução

A Hepatite C, é uma doença hepática causada pelo VHC. Aproximadamente, 60 a 85% dos doentes que contraem a doença, tornam-se crônicos. Destes 20%, evoluem para cirrose hepática, apresentando um risco acrescido de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC).¹

A Organização Mundial de Saúde afirmou que 71 milhões de pessoas, a nível mundial, são portadoras de doença hepática crônica, causadas por esta infecção, sendo que aproximadamente 399 000 acabam por morrer desta doença.¹

O VHC caracteriza-se como um vírus RNA de cadeia positiva, que codifica proteínas estruturais responsável pela estrutura física do vírus e por proteína não estruturais essenciais à replicação do vírus. Algumas destas proteínas têm potencial oncogénico, contribuindo para o desenvolvimento de CHC. Por ser um vírus RNA e não integrar o genoma da célula, existe a possibilidade da sua eliminação e por consequente a cura da doença.¹

A alta heterogeneidade genética apresentada pelo VHC, deu origem, até a presente data, cerca de 7 genótipos do vírus. Segundo um estudo efetuado em 2015, os diferentes genótipos apresentam cerca de 32% e 25% de diversidade dos respetivos nucleótidos e aminoácidos.^{2,3}

A terapêutica antivírica com AAD, apresenta-se como um método de elevada taxa de eficácia. Em média a cura é possível em cerca de 95% dos doentes infetados, reduzindo assim o risco de progressão da doença hepática, nomeadamente para carcinoma hepatocelular.¹

O prognóstico desta doença, depende não só das repercussões hepáticas, mas também das complicações extra-hepáticas.¹

Dados recentes, associam o VHC como fator de risco para doença cardiovascular. Tem vindo a ser estabelecida uma associação entre VHC e a presença de placa de aterosclerose, nas artérias coronárias e carótidas, bem como um aumento da lesão do miocárdio. Denota-se assim um aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares em indivíduos portadores desta doença.¹

Nesta revisão, apresentamos alguns estudos que analisam a relação entre a infecção por VHC e o risco cardiovascular, assim como as respetivas repercussões da terapêutica antivírica.

Epidemiologia

A hepatite C, não se limita a um só local ou a um único grupo de pessoas, trata-se de uma verdadeira epidemia mundial que afeta milhões de pessoas em todo mundo. A prevalência varia de região para região, sendo que na Europa industrializada, o número de infetados é superior, no sul comparativamente com o norte. Em Portugal não existem estatísticas oficiais, mas estima-se que 1 a 1,5% da população possa ter contactado com o vírus.^{2,3}

Os vários subtipos do VHC variam de acordo com as diferentes regiões e populações. O genótipo 1 apresenta-se como responsável pela maioria das infeções a nível mundial (44%), afetando sobretudo países com alto a medio rendimento (Europa, América do Norte, Japão). O genótipo 3 apresenta-se como o segundo mais prevalente (25%), afetando países de baixo rendimento, como o Sul da Ásia. O genótipo 4, é encontrado em países com recursos limitados (15%), principalmente na região norte e central da África e Médio Oriente. Os genótipos 5 e 6 têm sido identificados em indivíduos no Sul da África e Ásia respetivamente. O genótipo 7, apresenta-se como o menos prevalente, tendo sido identificado apenas em 4 pessoas na República Democrática do Congo.³

Entre os 6 subtipos principais mais frequentes na Europa, em Portugal destacam-se 4 genótipos: Genótipo 1 – o mais frequente (cerca de 60%); Genótipo 3 (20%); genótipo 4 (16%); genótipo 2 (2%). Em Portugal ocorreram 5 epidemias, sendo que primeira epidemia ocorreu entre 1930 e 1960, causada sobretudo pelo genótipo 1 b, associado as transfusões sanguíneas, segue-se uma rápida expansão do genótipo 3 em 1960 e do genótipo 1 em 1980, associado ao aumento do uso de drogas endovenosas. Recentemente tem vindo a ser identificado um aumento do genótipo 4 associado ao uso de opioides. Embora o genótipo 1 do VHC, seja o mais predominante em Portugal, este tem vindo a sofrer uma diminuição acompanhada com um aumento da prevalência do genótipo 3a, associado ao número crescente de utilizadores de droga endovenosas infetados no nosso país.^{2,3} (fig.1)

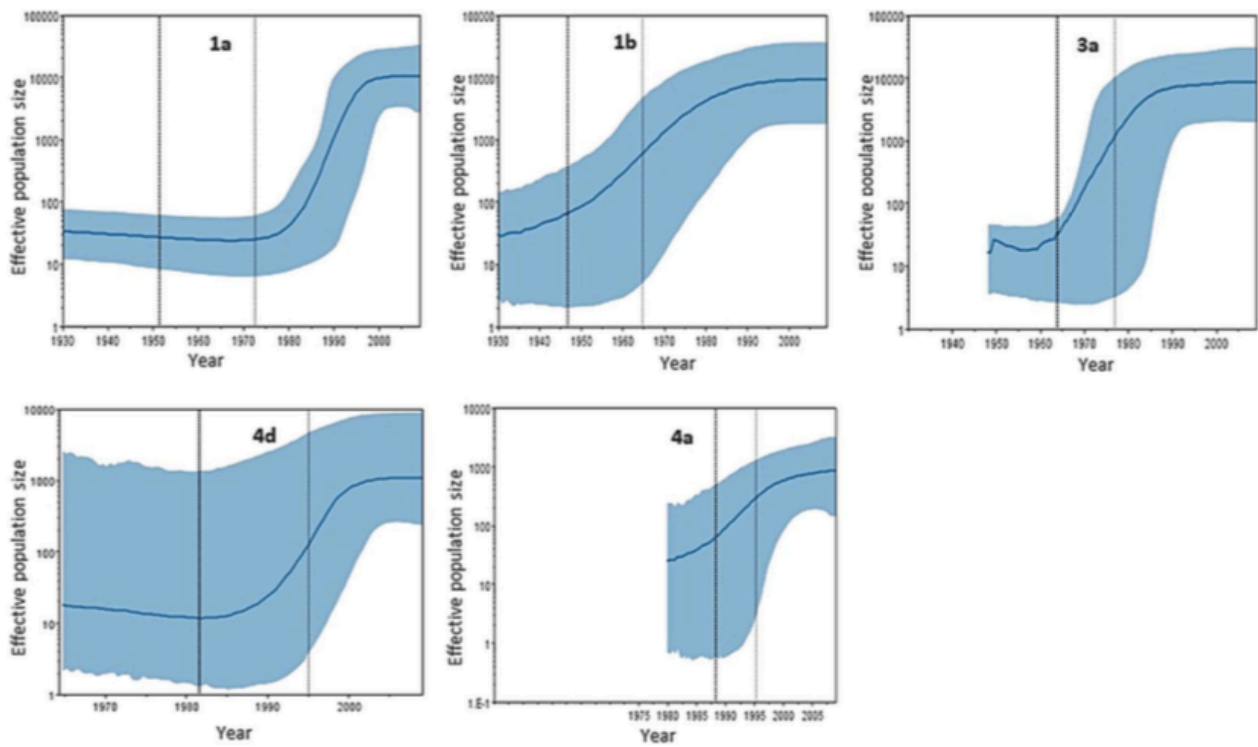


figura 1: história da epidemia dos diferentes genótipos do VHC em Lisboa, Portugal. ³

Transmissão

O VHC é transmitido, sobretudo por exposição de sangue contaminado, que pode ocorrer pelo uso de seringas contaminadas, em especial na população utilizadora de drogas injetáveis e por transfusões sanguíneas ou derivados. Menos frequentemente, o vírus pode ser transmitido através de relações sexuais desprotegidas ou pela transmissão vertical, da mãe para o feto. ⁴

Comportamentos de risco

Os comportamentos de risco para a infeção da Hepatite C, são semelhantes aos da Hepatite B e podem ser agrupados consoante o risco de infeção:

- Elevado risco:
 - Utilizadores de drogas endovenosas;
 - Transfusão sanguíneas e derivados, efetuadas antes de 1987;
- Intermédio risco:
 - Doentes hemodialisados;
 - Doentes transfundidos ou transplantados antes de 1992;
 - Recém-nascidos de mães infetadas;
 - Sexo com múltiplos parceiros;

- Baixo risco:
 - Trabalhadores de Saúde;
 - Único parceiro sexual;
 - Indivíduo com tatuagens ou piercings;
 - Cocaína intranasal;

Dependendo do país, o vírus da hepatite C pode ser encontrado em diferentes populações.^{2,3} Em Portugal, segundo um estudo realizado pelo Instituto da Droga e da Toxicodependência (IDP), em 100.000 toxicodependentes consumidores de drogas pesadas e endovenosas, 44% eram portadores do anticorpo anti-VHC.² Atualmente, os toxicodependentes representam o principal grupo de doentes com o marcador de Hepatite C positivo.²

A grande incidência de infecção VHC, ocorreu nos anos 60 aos 90 aquando de transfusões sanguíneas, sendo a prevalência cerca de 13% até 1986 e 1,5 a 9% entre 1986 e 1990.² A partir de 1990, com a introdução dos testes de rastreio da infecção VHC nos dadores de sangue, a incidência da transmissão passou a ser inferior a 1%.^{3,4}

Sintomas

O período de incubação do VHC, é de cerca de 2 semanas até 6 meses. Após a exposição inicial, aproximadamente 80% das pessoas não desenvolvem qualquer sintoma, sendo por esta razão de difícil diagnóstico na fase aguda. Os que apresentam sintomatologia, desenvolvem um quadro de febre, fadiga, anorexia, náusea, vômitos, colúria, acolia, icterícia e dor nas articulações.¹

Aproximadamente 14-46% dos infetados, eliminam espontaneamente o vírus no prazo de 6 meses após a infecção, não necessitando de qualquer tratamento. No entanto, 54-86% evoluem para a cronicidade, com o risco de evolução para cirrose hepática (15-51%). Nos indivíduos que desenvolveram hepatite C crónica, a infecção acaba por ser diagnosticada tardiamente, numa fase em que já se iniciaram as complicações da doença hepática ou extra-hepática. A progressão para o desenvolvimento destas complicações depende do vírus, dos fatores genéticos e dos fatores ambientais.^{2,4} (fig.2)

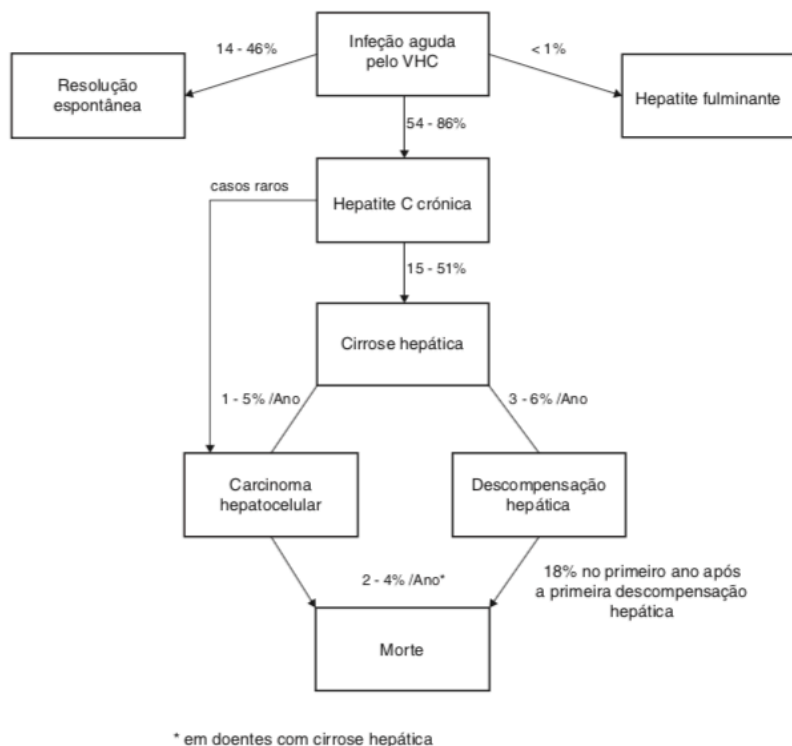


Figura 2: História natural da infeção pelo VHC²

Métodos de diagnóstico

A Hepatite C crónica, apresenta-se assintomática por um longo período de tempo, por este motivo o seu diagnóstico nas fases iniciais tornou-se mais difícil, levando a que 60% dos indivíduos portadores desta doença sejam diagnosticados tardiamente.⁴ Por outro lado a ausência de programas de rastreio em muitas partes do globo, incluindo Portugal, dificulta a deteção VHC, dificultando os objetivos estabelecidos pela OMS da erradicação total do vírus até 2030.¹

Durante a infeção aguda, as transaminases sobem logo após o contágio. Um mês após a exposição viral, os níveis do anticorpo IgM anti-VHC aumentam, começando a diminuir gradualmente ao fim de 6 meses, dando origem à presença de anti-VHC IgG. O RNA-VHC é positivo entre o 1º e o 6º mês após a infeção.

Na Hepatite C Crónica, o RNA-VHC persiste ao longo de vários anos, sendo acompanhado de flutuações das aminotransferases e da presença de anticorpo anti-VHC IgG. (fig3) A presença do anticorpo pode ser utilizada como rastreio. A sua deteção obriga à realização da quantificação do RNA-VHC com o propósito de confirmar a infeção.⁵

Os doentes que eliminam o vírus e não apresentam sinais de doença associada, podem manter o anticorpo anti-VHC para toda a vida.⁵ (fig.3)

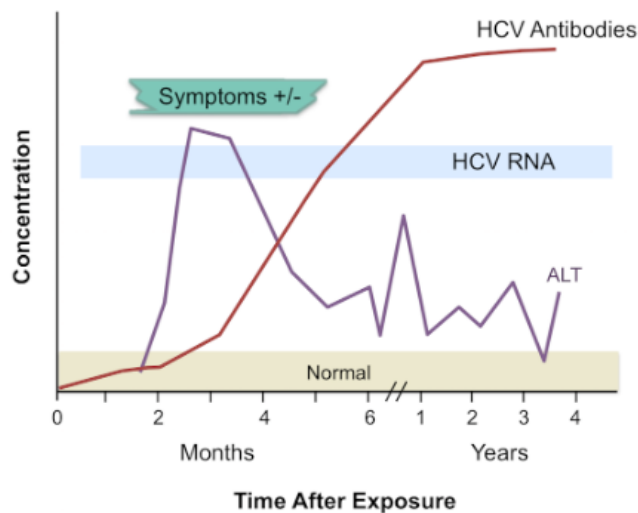


figura 3: Evolução da hepatite C crónica⁵

Após o diagnóstico de Hepatite C crónica, deve ser feita uma avaliação inicial do estadiamento da doença nomeadamente através do Fibroscan. O Fibroscan, é também uma ferramenta importante no seguimento da doença, pois permite de forma não invasiva, avaliar o grau de lesão hepática, facilitando o follow-up desde o diagnóstico até à terapêutica antivírica.⁶ O estágio da lesão hepática e o genótipo do vírus, são importantes para a tomada de decisão do tipo de tratamento a efetuar.^{3,6}

Um diagnóstico precoce, ajuda a prevenir complicações e reduz a transmissão do vírus resultante da infeção. A OMS, recomenda o rastreio das populações de risco, nomeadamente: consumidores de drogas injetáveis e drogas intranasais; uso inadequado de material médico sem os devidos cuidados de desinfeção; lactentes com mãe infetadas com VHC; parceiros sexuais, co-infetados por HIV; prisioneiros ou ex presidiários; pessoas com tatuagens ou piercings.^{1,4}

Dada a elevada prevalência do anti-VHC (6,2%) na população infetada por HIV, torna-se de extrema importância o rastreio nestes doentes, uma vez que as doenças hepáticas representam uma das principais causas de morbilidade e mortalidade entre as pessoas infetadas com o HIV.¹

Manifestações extra-hepáticas

A infecção pelo VHC, apresenta-se como a principal causa de hepatite crônica, cirrose e CHC em todo mundo. Apesar disso a doença não se limita apenas ao fígado, abrangendo um largo espectro de órgãos e sistemas. (fig.4) Parte da morbidade e mortalidade associada ao VHC, está associada a complicações extra-hepáticas, sendo a doença hepática a responsável pela maior taxa de mortalidade.^{7,8} Neste trabalho, vamos apenas abordar as manifestações extra-hepáticas relacionadas com o aparelho cardiovascular.

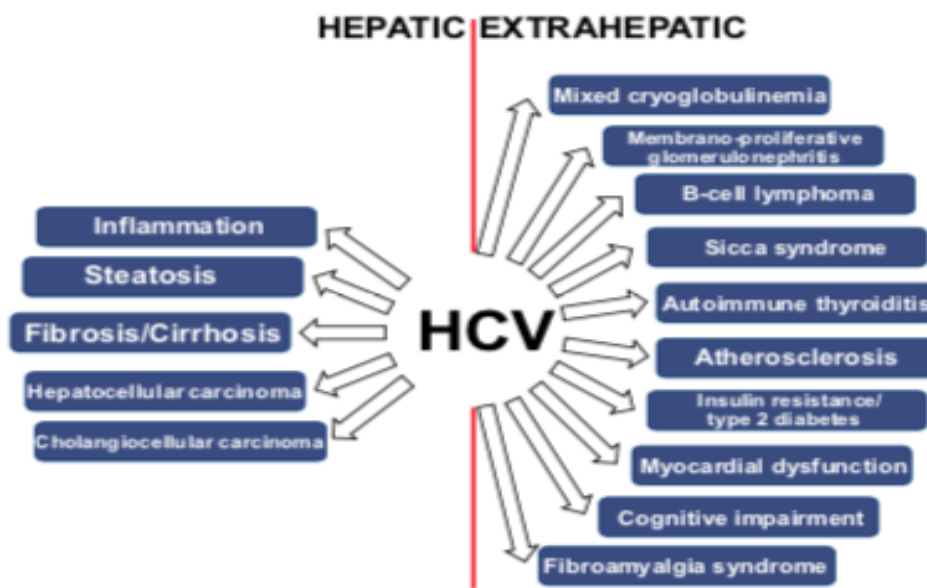


figura 4: Manifestações extra-hepáticas⁸

Hepatite C e a lesão cardiovascular (potenciais mecanismos de lesão relacionados ao vírus)

A associação entre a Hepatite C e as manifestações extra-hepáticas, tem sido estabelecida já há algum tempo. Exemplo disso, é o papel dos agentes infecciosos no desenvolvimento da doença arteriosclerótica que vem a ser descrita a mais de um século. Os autores que defendem a associação entre o VHC e as alterações cardiovasculares tem vindo a propor vários mecanismos potenciadores destas alterações.^{9 10 10 12}

Existem diversos fatores e co-morbidades metabólicas, que são mais prevalentes em doentes infetados pelo VHC em comparação com doentes não infetados. O ambiente pró-inflamatório, prófibrótico, o aumento do stress oxidativo relacionado com a infeção e um efeito viral direto, podem ser defendidos como causas para as alterações cardiovasculares.⁹

Existe evidência, que os doentes infetados apresentam um estado inflamatório crónico, induzido pelo sistema imunitário inato e adaptativo.¹¹ Esta resposta do sistema imunitário, leva a uma diminuição dos níveis de adiponectina e a um aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNFa), dos níveis de interleucina 6, CRP e fibrinogénio no sangue, estando estes relacionados com o aumento do risco para alterações cardiovasculares.¹⁰ A esteatose hepática e a obesidade visceral, podem contribuir ainda para este estado pró-inflamatório, estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias.¹² (fig.5) A hepatite C, está também associada diretamente com a lesão endotelial e com a vasculite, contribuindo assim para um aumento dos eventos cardiovasculares.¹²

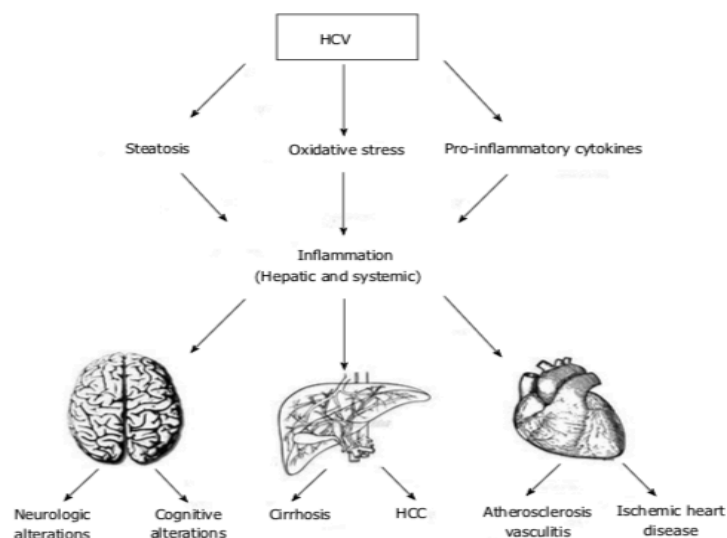


Figura 5: mecanismos fisiopatológicos associados a manifestações extra-hepáticas¹²

A Hepatite C tem vindo a ser associada ao aumento da gordura visceral.⁶ Foi encontrada uma relação direta entre a carga viral e o índice de adiposidade visceral, apresentando-se assim como um marcador de disfunção metabólica e excesso de gordura corporal.¹³ O vírus apresentou uma capacidade para modular o metabolismo lipídico e a sinalização da insulina, levando a uma maior prevalência de resistência à insulina, diabetes e esteatose.^{13 14 15} (fig.6)

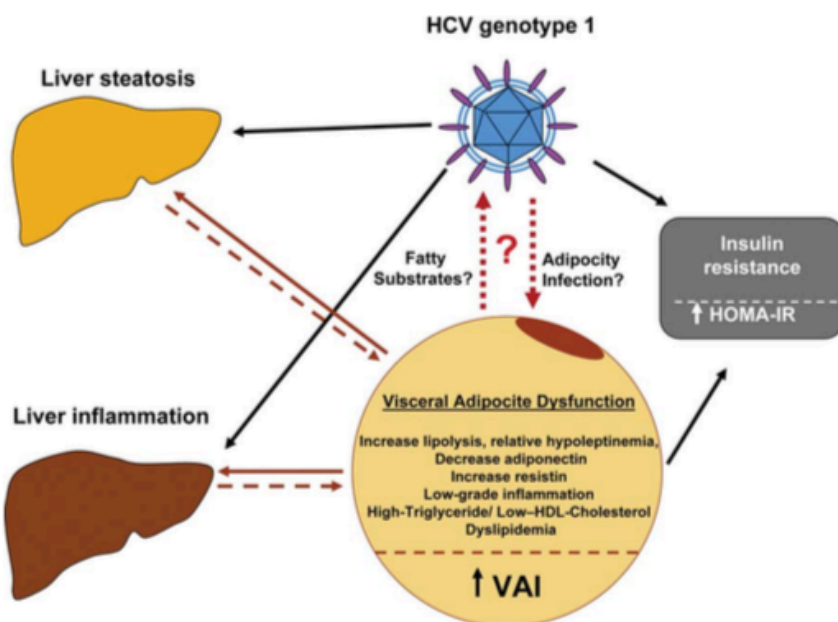


Figura 6: mecanismos fisiopatológicos que levam a alteração do metabolismo dos lipídios¹³

A Hepatite C, tem vindo a ser associada a um aumento dos triglicéridos e colesterol no sangue, apresentando assim um potencial acrescido de induzir esteatose hepática.^{16,17}

Apesar de se reconhecer a maior prevalência do síndrome metabólico nos indivíduos infetados comparativamente com os não infetados, alguns estudos mostram a presença de um perfil lipoproteico favorável com LDL e VDL baixos, demonstrando assim uma baixa correlação entre estes. Torna-se assim evidente, que o aumento de risco cardiovascular aconteça por outros fatores de risco cardiometabólicos já bem conhecidos, como a resistência à insulina, diabetes, esteatose e obesidade.¹⁵

O impacto da inflamação relacionada ao VHC, sobre o risco cardiovascular pode ser maior em doentes com maior lesão hepática, embora a maioria dos estudos, que avaliam o impacto da infeção nas alterações cardiovasculares, não incluam este

parâmetro. Os poucos estudos que tiveram em conta o dano hepático, revelaram um aumento da gravidade das lesões cardiovasculares. Comprovou-se por biopsia, que os indivíduos que apresentavam estádios mais avançados de fibrose hepática, apresentavam um risco aumentado independente para estenose das artérias carótidas.¹⁴ Da mesma forma, outros autores estabeleceram a ligação entre a gravidade das lesões cardiovasculares proporcionais aos danos hepáticos, reforçando assim a ideia que os indivíduos com maior lesão hepática, apresentaram piores outcomes no que toca a patologia cardiovasculares.^{18,19 7}

Por fim, existe algumas evidências de uma ligação direta entre a carga viral e as alterações cardiovasculares. Um estudo italiano, demonstrou que indivíduos com patologia crónica e com estenose das carótidas, apresentavam valores séricos de RNA superiores a indivíduos sem estenose das carótidas.

Adinolfi, demonstrou que o aumento de citocinas pró-inflamatórias em doentes com Hepatite C, estava associado a uma prevalência significativamente maior de aterosclerose carotídea comparativamente com os grupos controle. Após o ajuste para a presença ou não de esteatose hepática, este estudo veio a demonstrar que os doentes com níveis mais elevados de RNA-VHC, apresentavam valores de fibrinogénio e de PCR mais elevada, sugerindo um estado pró-inflamatório como o mecanismo subjacente independente da esteatose.¹² (tabela 1)

Tabela 1: comparação de doentes pós-AVC com VHC positivo vs. negativo.¹²

Variable	HCV positive n = 33 (26.8%)	HCV negative n = 90 (73.8%)	p=
Age, median (range)	73 (53–98)	76 (46–93)	0.017
Males	51.5%	58.9%	n.s.
Smokers	39%	37%	n.s.
ALT (IU/dl)	48 ± 29	33 ± 29	0.016
Platelets (10 ³ /mCL)	209 ± 66	214 ± 77	n.s.
Serum cholesterol mg/dL (mean ± s.d.)	167 ± 25	193 ± 39	0.001
Eritro-sedimentation rate (1st hour, mm)	46 ± 23	31 ± 18	0.001
CRP (mg/dl)	1.5 ± 1.5	0.72 ± 0.58	0.0001
Fibrinogen (mg/dl)	425 ± 141	337 ± 132	0.012
Diabetes	51.5%	48%	n.s.
Hypertension	50%	59%	0.012
Atrial fibrillation	32%	26%	n.s.
Past ischemic heart event	24%	6.6%	0.007

Adaptado de: Adinolfi et all.¹²

Já um estudo japonês, estabeleceu uma ligação direta entre os níveis séricos elevados de RNA-VHC e a lesão miocárdica.¹⁹ Por fim, M. Boddi e col, identificaram a presença do vírus em placas das artérias carótidas de indivíduos anti-VHC positivos, tal não se verificou em indivíduos anti-VHC negativos, mostrando uma invasão direta do vírus nas placas de ateroma.²⁰

Hepatite C e arteriosclerose

Nas artérias carótidas

A associação entre a Hepatite C e a presença de placas arterioscleróticas nas artérias carótidas, foi estabelecida há mais de duas décadas. A partir dessa data, muitos estudos foram efetuados sobre esta tema.

O primeiro paralelismo entre o vírus e a arteriosclerose foi estabelecido em 1992, por um grupo de investigadores japoneses. Durante os vários rastreios efetuados do VHC, com inclusão da ecografia das artérias carótidas, verificaram que os doentes portadores do vírus da Hepatite C, apresentavam tendência para o aumento da espessura da túnica íntima-média (64%) e para a presença de placas arterioscleróticas nas artérias carótidas (25%), comparativamente com os grupos de controlo. Esta associação manteve-se, ajustando-se aos fatores de risco.²¹

Em Itália, a equipa de investigadores liderada por Salvatore Petta observou um grupo de doentes portadores de Hepatite C crónica genótipo 1. Após analisarem as artérias carótidas através de ecografia carotídea, verificaram um aumento de 15% das placas arterioscleróticas em indivíduos portadores do vírus, comparativamente com o grupo de controlo. Neste estudo concluíram também que a idade e o estágio da fibrose hepática, eram fatores de risco independente para o aumento da placa arteriosclerótica, nas artérias carótidas.¹⁴

Maria Boddia e col. durante a sua investigação, tiveram a oportunidade de analisar amostras de tecido recolhido da placa de dois doentes sujeitos a revascularização carotídea e com o diagnóstico estabelecida de hepatite C. Ao analisarem o tecido por RT-PCR, verificaram a presença do RNA-VHC nas placas carotídeas, sugerindo assim uma ação pro-aterogénica do vírus, na placa arteriosclerótica.²⁰

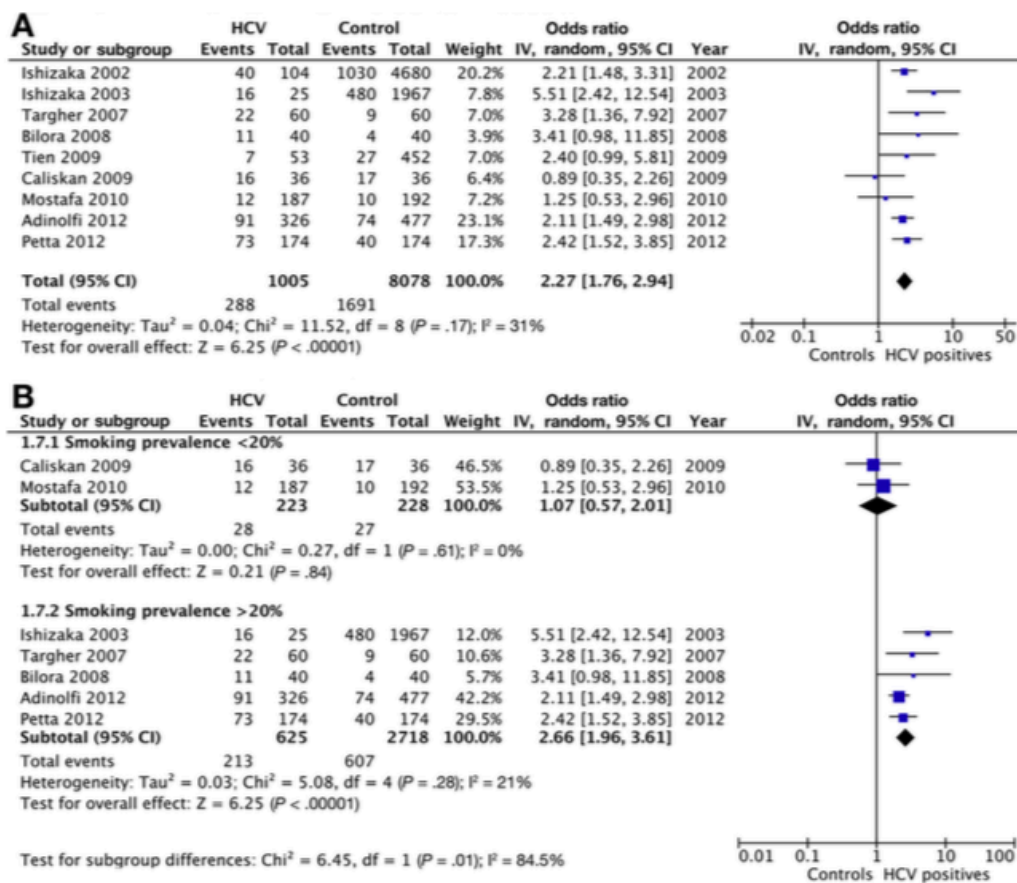
Outro grupo de investigadores italianos liderado por Tragher, comparou doentes com patologia hepática crónica de causa viral e não viral com uma população saudável,

pertencendo a cada grupo 60 doentes. O aumento da espessura da túnica íntima-média foi comparado por ecografia carotídea entre os 3 grupos. Os indivíduos que apresentavam esteatose hepática não alcoólica eram os que apresentavam maior espessura seguindo-se os indivíduos com hepatite C crónica e o grupo de controlo. Neste estudo verificaram que o VHC é fator de risco independente para a arteriosclerose.²²(tabela.2)

Ishizaka N e col. após analisarem uma base de dados de 4780 indivíduos, concluíram que os doentes com VHC apresentam um risco acrescido de estenose das artérias carótidas. Esta associação manteve-se mesmo com o ajuste dos fatores de risco cardiovasculares.²¹(tabela.2)

Petta e col. constataram numa metanálise realizada, um efeito sinérgico entre o VHC e o tabagismo nas placas arterioscleróticas carotídeas. Indivíduos com hepatite C e com grandes carga tabágica, apresentam um risco acrescido de estenose das artérias carótidas, assim como um aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares.²³ (tabela.2)

Tabela 2: Relação entre VHC arteriosclerose nas artérias carotídeas. B- Impacto do tabaco²³



Adaptado de: Petta S et al.²³

Nas artérias coronárias

Inúmeros estudos relatam a associação da doença coronária e certas infecções virais e bacterianas persistentes.^{24 25 26 27 2829}

A primeira evidencia entre a associação do VHC e a arteriosclerose, nas artérias coronárias, foi descrita por Vassalle e col. Nesse estudo, que incluiu 491 doentes portadores de patologia coronária (estenose > 50%) e um grupo de controlo de 195 doentes, os autores constataram que existe uma maior prevalência de estenose nas artérias coronárias em doentes portadores de hepatite C, mesmo depois dos fatores de risco cardiometabólicos serem retificados. (Tabela.3)²⁴

*Tabela 3: relação entre VHC e arteriosclerose nas artérias coronárias.*²⁴

Predictors for coronary artery disease

	Odds ratio (95% CI)	
	Unadjusted	Adjusted*
Age	1.1 (1.03 to 1.1), p<0.001	1.1 (1.04 to 1.1), p<0.001
HCV seropositivity	3.2 (1.1 to 9.2), p<0.05	4.2 (1.4 to 13), p<0.05
Sex	3.0 (2.1 to 4.3), p<0.001	4.1 (2.6 to 6.3), p<0.001
Smoking habit	1.6 (1.1 to 2.2), p<0.01	1.2 (0.9 to 1.8), p=0.3
Hypertension	1.3 (1.0 to 1.8), p=0.08	1.3 (0.9 to 1.9), p=0.2
Diabetes	2.4 (1.4 to 3.8), p<0.001	2.8 (1.6 to 4.7), p<0.001
Dyslipidaemia	3.0 (2.1 to 4.3), p<0.001	4.0 (2.7 to 5.9), p<0.001

*Adaptado de: Vassale et al.*²⁴

Pothineni e seus colaboradores, efetuaram um estudo onde compararam indivíduos portadores de Anti-VHC IgG com carga viral (RNA-VHC) positiva, com indivíduos portadores do Anti-VHC IgG mas com carga viral (RNA-VHC) negativa. Os indivíduos com carga viral positiva, apresentam uma taxa mais elevada de patologia coronária, comparativamente com os outros.²⁵ (tabela. 4)

Tabela 4: relação entre a carga viral e patologia coronária.

Risk Factor	Odds Ratio for CHD	95% CI	P value
Hypertension	4.84	4.23 – 5.53	<0.001
Obesity	2.98	2.60 – 3.41	<0.001
Diabetes	4.20	3.60 – 4.90	<0.001
Chronic Obstructive Pulmonary disease	3.66	2.97 – 4.51	<0.001
Hepatitis C (antibody positive)	1.67	1.45 – 1.91	<0.001
Hepatitis C (RNA positive)	1.95	1.53 – 2.50	<0.001

*Adaptado de: Pothineni et al.*²⁵

Resultados similares foram descritos num estudo Turco, que incluiu 139 doentes VHC positivo, comparativamente com um grupo de 225 indivíduos com VHC negativo. Este estudo demonstrou que a infeção causada pelo VHC é um fator de risco independente para o aumento das placas de arteriosclerose nas artérias coronárias, avaliadas por angiografia coronária, uma vez ajustados os fatores de risco tradicionais (idade, género, tabagismo, hipertensão arterial, Diabetes, BMI, PCR).²⁶

No subgrupo específico de doentes em hemodiálise, outro estudo turco comparou 26 doentes com Hepatite C com outros 26 não-infetados. Através de ecocardiografia, verificaram que os doentes VHC positivos, tinham uma reserva de fluxo coronário significativamente menor comparada com a dos indivíduos não infetados.²⁷

Butt e col., concluíram que existe um risco significativamente mais elevado de estenose das coronárias em indivíduos portadores do VHC, comparativamente com os não infetados, num estudo observacional em mais de 170.000 indivíduos nos EUA.²⁸

No entanto, Forde e col., num seguimento de 3 anos onde compararam 4809 doentes portadores do VHC com 71.668 pessoas sem VHC, constataram que não havia diferença estatisticamente significativa na incidência de enfarte do miocárdio entre os dois grupos.²⁹

Hepatite C e outros eventos cardiovasculares

Estudos efetuados em diversos países, estabeleceram uma associação entre a Hepatite C e outras patologias cardíacas.^{18 19 30 31 32}

Num estudo liderado por Tomiyama no Japão, foram incluídos 7514 doentes, dentro destes, os indivíduos portadores do VHC, apresentavam um aumento da velocidade de propagação da onda de pulso independente de outros fatores.³⁰ (Tabela.5)

Tabela 5: Relação entre VHC e velocidade propagação de onda.

Values of PWV and positivity for C-reactive protein			
Hepatitis B virus	Carrier (n = 76)	Non-carrier (n = 7438)	P-value
PWV (cm/s)	1277 ± 243	1294 ± 265	ns
C-reactive protein > 0.4 mg/dl {number (%)}	5 (0.07)	424 (0.06)	ns
<i>Hepatitis B virus</i>			
	Seropositive (n = 218)	Seronegative (n = 7296)	
PWV (cm/s)	1321 ± 280	1292 ± 264	ns
C-reactive protein > 0.4 mg/dl {number (%)}	7 (0.03)	422 (0.06)	ns
<i>Hepatitis C virus</i>			
	Seropositive (n = 87)	Seronegative (n = 7427)	
PWV (cm/s)	1482 ± 359	1291 ± 263	< 0.01
C-reactive protein > 0.4 mg/dl {number(%)}	5 (0.03)	422(0.06)	ns

Adaptado de: Tomiyama H et al.³⁰

Um estudo Tailandês, ao avaliar 7.641 indivíduos infetados com VHC e 30.564 controlos, mostrou que a infeção pelo VIH não só predispõe ao desenvolvimento de doença arterial periférica como também tem efeito cumulativo com outros fatores de risco já conhecidos para esta patologia.³¹ (Tabela.6)

Tabela 6: Relação entre VHC e doença arterial periférica.

Variable	N	Cases	Incidence	Adjusted HR	95% CI	p value
None	1779	174	153.89	1.00		
Only HCV	3505	48	232.30	1.69	(1.21-2.29)	0.002
Only DM	476	13	505.21	2.46	(1.40-4.32)	0.002
Only HTN	2747	69	424.28	1.67	(1.25-2.24)	0.0005
Only HL	1171	32	465.68	2.39	(1.64-3.50)	<0.0001
Only IHD	458	11	383.23	1.60	(0.87-2.95)	0.13
Only ischemic stroke	281	6	355.38	1.41	(0.62-3.20)	0.41
HCV with any one comorbidity	1693	48	506.59	2.51	(1.82-3.46)	<0.0001
HCV with any two comorbidities	1216	44	748.32	3.03	(2.16-4.26)	<0.0001
HCV with any three comorbidities	814	35	954.33	3.49	(2.39-5.08)	<0.0001
HCV with any four comorbidities	335	36	2829.62	9.25	(6.35-13.5)	<0.0001
HCV with all comorbidities	78	6	1853.74	6.21	(2.73-14.1)	<0.0001

Adaptado de: Hsu Y-H et al.³¹

Um estudo recente efetuado na Austrália, avaliou através de ressonância magnética cardíaca, a estrutura do miocárdio de 21 doentes com hepatite C crónica, tendo em conta a sua função e composição tecidual. Comparado com o grupo de controle, o volume final sistólico e diastólico no ventrículo esquerdo é significativamente menor nos doentes com Hepatite C. Constataram ainda que estes doentes apresentam maior coeficiente de fibrose do miocárdio.¹⁸ (Tabela.7)

Tabela 7: Relação entre VHC e as alterações verificadas na RM-cardíaca.

Parameter (mean ± SD)	Patient group	Control group	p value
LV Ejection fraction (%)	65 ± 8	65 ± 7	0.905
LV End-diastolic volume (LVEDV) (mL)	138 ± 36	167 ± 44	0.033
LVEDV/BSA	74 ± 16	86 ± 18	0.044
LV End systolic volume (mL)	50 ± 21	58 ± 21	0.235
Stroke volume (SV) (mL)	88 ± 20		0.016
LV mass (g)	104 ± 34	118 ± 39	0.248
LV mass/BSA	56 ± 15	60 ± 15	0.405
Pre-contrast myocardial T1 time (ms)	1132 ± 339	1075 ± 243	0.580
Post-contrast myocardial T1 time (ms)	466 ± 78	545 ± 134	0.032
Post-contrast blood T1 time (ms)	262 ± 34	273 ± 47	0.394
Partition coefficient (λ)	0.420 ± 0.179	0.253 ± 0.144	0.009

LV Left ventricular, *BSA* body surface area

*Adaptado de: Ngu PJet al.*¹⁸

Maruyama e col., numa amostra de 217 doentes com Hepatite C e sem patologia cardíaca conhecida, avaliaram todos os doentes com eletrocardiograma, e cintigrafia miocárdica com tálio-201. Verificou-se que 9% apresentavam alterações significativas no ECG e 87% apresentavam alterações significativas na perfusão miocárdica avaliada pela cintigrafia, estabelecendo uma associação direta entre a Hepatite C e o grau de lesão do miocárdio.¹⁹

Da mesma forma, um estudo italiano apurou que 52 doentes infetados com hepatite C, apresentavam hipertrofia ventricular esquerda em comparação com 104 indivíduos saudáveis normotensos. Contudo, a comparação com estes últimos não revelou diferenças significativas.³²

Hepatite C e as alterações cerebrovasculares.

Uma serie de investigações vieram tentar estabelecer uma relação entre o vírus da hepatite C e a sua ligação com eventos cérebro vasculares. Surpreendentemente, vieram expor resultados diferentes aos vistos anteriormente, onde o VHC apresentava-se como um fator protetor para AVC.^{12 33 34 35 36} (Tabela 8)

Por exemplo, um estudo efetuado nos Estados Unidos, com 126.926 indivíduos infetados pela hepatite C e 126.926 sem infeção por VHC, Butt e colegas verificaram uma prevalência significativamente menor de acidente vascular cerebral, em indivíduos infetados pelo VHC.³³ Da mesma forma, Younossi e col não encontraram associação significativa entre a Hepatite C e o aumento de AVC isquémico.³⁴

Por outro lado, considerando os eventos cerebrovasculares, Liao e colegas realizaram um estudo com cerca de 4094 adultos Tailandeses, recém diagnosticados com hepatite C e um grupo de controle de cerca 16.376. A infeção pelo VHC apresentava-se como um fator de risco independente para a ocorrência de AVC, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiometabólicos.³⁵ Resultados similares foram obtidos por Adinolfi, onde demonstraram que doentes portadores do vírus da Hepatite C apresentavam um risco aumentado para AVC isquémico, comparativamente com o grupo de controle.¹² Num estudo efetuado na Austrália, Lee e seus colaboradores observaram que a Hepatite C crónica apresentava-se como um fator de risco independente para aumento da mortalidade relacionada com eventos cerebrovasculares. Constataram também que os indivíduos que apresentavam uma carga viral aumentada, apresentavam uma taxa de mortalidade superior, comparativamente aos outros.³⁶

Tabela 8: Relação entre VHC e alterações cerebrovasculares.¹⁴

Study or Subgroup	HCV		Control		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Arcari 2006	23	52	269	530	5.9%	0.77 [0.43, 1.36]	2006	
Butt 2009	6169	82083	5594	89582	17.8%	1.22 [1.18, 1.27]	2009	
Forde 2012	16	4809	248	71668	6.9%	0.96 [0.58, 1.60]	2012	
Liao 2012	482	4094	1499	16376	16.7%	1.32 [1.19, 1.48]	2012	
Adinolfi 2013	33	79	90	741	7.0%	5.19 [3.15, 8.54]	2013	
Hsu CS 2013	220	2875	1141	12452	15.7%	0.82 [0.71, 0.95]	2013	
Enger 2014	584	21919	1456	67109	16.9%	1.23 [1.12, 1.36]	2014	
Pothineni 2014	84	1434	480	14799	13.2%	1.86 [1.46, 2.36]	2014	
Total (95% CI)		117345		273257	100.0%	1.30 [1.10, 1.55]		
Total events	7611		10777					
Heterogeneity: Tau ² = 0.04; Chi ² = 76.44, df = 7 (P < 0.00001); I ² = 91%								
Test for overall effect: Z = 3.08 (P = 0.002)								

Adaptado de: Petta S et al¹⁴





Devido à inconsistência destes resultados, numa meta análise executada por Petta S.,¹⁴ verificou que o VHC quando comparado eventos cerebrovasculares e cardiovasculares separadamente, constatou que o vírus apresentava-se como um fator de risco para ambas as situações. No entanto, foi encontrado uma forte heterogeneidade entre vários estudos observados.

Hepatite C e mortalidade cardiovascular

Apesar de ter sido constatada a associação entre a Hepatite C e o aumento acrescido de patologia cardiovascular, é ainda controverso, em alguns estudos, se este risco está associado ao aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares. No entanto, dados mais recentes, revelam uma clara evidencia de que a Hepatite C está associada a um risco aumentado da mortalidade, por doença cardiovascular.⁶

Guiltinan e col. foram os primeiros a estabelecer uma possível ligação entre a Hepatite C e a mortalidade cardiovascular através do estudo de uma amostra de 10.259 indivíduos portadores de VHC.⁽²⁸⁾ Da mesma forma, Lee e col., num estudo longitudinal de uma população com cerca de 23 820 indivíduos, ao longo de 16 anos, verificaram que os doentes infetados com VHC apresentam uma taxa de mortalidade superior por patologia hepática e, extra-hepatica (cardíaca incluída), comparativamente com os indivíduos sem VHC.³⁷ (Tabela.9)

Tabela 9: Relação entre VHC e mortalidade cardiovascular.

Study or subgroup	HCV		Control		Weight	Odds ratio IV, random, 95% CI	Year	Odds ratio IV, random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Guiltinan 2008	73	10259	34	10259	31.8%	2.16 [1.43, 3.24]	2008	
Lee 2012	38	760	477	18541	34.8%	1.99 [1.42, 2.80]	2012	
Vajdic 2015	59	14498	54	14048	33.4%	1.06 [0.73, 1.53]	2015	
Total (95% CI)		25517		42848	100.0%	1.65 [1.07, 2.56]		
Total events	170		565					
Heterogeneity: Tau ² = 0.11; Chi ² = 8.37, df = 2 (P = .02); I ² = 76%								
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = .02)								

Adaptado de: Petta S et al.¹⁴

Num estudo observacional, efetuado na rede de tratamento do VIH em Ontário, Gillis e col. examinaram as taxas de incidentes cardiovasculares em doentes mono e co-infetados com VIH. Foi observada, uma maior prevalência de incidentes cardiovasculares e risco aumentado, de morte cardiovascular nos doentes co-infetados, comparativamente com os mono-infetados.³⁸ (Tabela.10)

Tabela 10: Incidência de patologia extra-hepática em doentes mono e co-infetados com HIV, VHC e VHB.³⁸

Cardiovascular disease event	HIV (n=3,416)	HIV-HBV (n=432)	HIV-HCV (n=736)
Myocardial infarction, n (%)	33 (28)	3 (17)	6 (18)
Cerebrovascular accident (stroke), n (%)	17 (14)	1 (6)	8 (24)
Coronary artery disease, n (%)	33 (28)	8 (44)	7 (20)
Congestive heart failure, n (%)	14 (12)	2 (11)	5 (15)
Coronary procedures (angioplasty or bypass), n (%)	15 (13)	2 (11)	1 (3)
Sudden cardiac death, n (%)	6 (5)	2 (11)	7 (20)
Total number of CVD events, n	118	18	34
Participants with ≥1 event, n	34	5	4

*Percentage of cardiovascular disease (CVD) events.

Adaptado de: Gillis J et al.³⁸

Freiburg e seus colaboradores, verificaram a existência de um risco significativamente maior de doença cardiovascular e enfarte agudo do miocárdio entre doentes co-infetados com VIH e Hepatite C, comparativamente aos mono-infetados com VIH, depois de ajustado os fatores de risco.³⁹

Bedimo e col, analisaram um grupo de 19429 doentes com VIH positivo, destes, 31,6% eram co-infetados com VHC. Neste estudo, verificou-se que os doentes co-infetados apresentavam um risco acrescido de enfarte agudo do miocárdio e AVC, comparativamente com os mono-infetados.⁴⁰ (Tabela.11)

Tabela 11: Incidência de patologia cardiovascular em doentes mono e co-infetados com HIV, VHC.

Event	Patient group	Number of events	Patient-years (×1000)	Event rate
AMI	HIV	171	50.86	3.36
	HIV/HCV	107	25.54	4.19
CVD	HIV	555	49.90	11.12
	HIV/HCV	313	25.10	12.47

Adaptado de: Bedimo R. et al.⁴⁰

Younossi e col verificaram que, os doentes infetados pelo VHC tinham uma prevalência significativamente maior de Insuficiência cardíaca, comparativamente com os grupos de controlo. Contudo, não foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre prevalência de AVC e a doença isquémica cardíaca.³⁴

Judith I e col analisou as repercussões da hepatite C em doentes com doença coronária conhecida, tendo constatado que, os doentes portadores do VHC, apresentam taxas de mortalidade e complicações superiores por eventos cardiovasculares, mesmo após o ajuste dos fatores de risco cardiometabólicos.⁴¹ (fig.7)

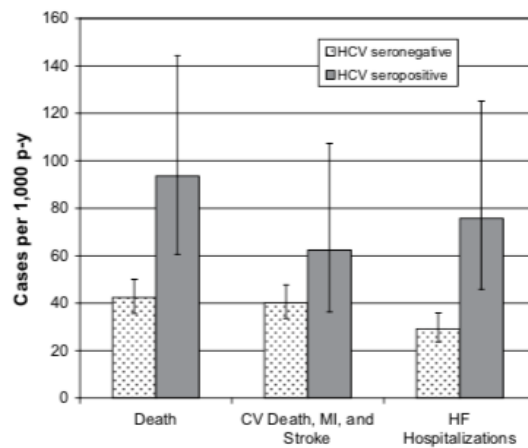


Gráfico 1: repercussões da hepatite C em doentes com doença coronária conhecida ⁴¹

Tratamento

Os doente infetados apresentam capacidade para resolução espontânea da doença, já que o sistema imunitário apresenta a capacidade de eliminar o vírus. Quando a cura da doença passa pelo tratamento, o tipo de tratamento vai depender do genótipo do vírus e do grau de lesão hepática.¹

Os tratamentos para a hepatite C estão a mudar rapidamente. Atualmente, o tratamento é efetuado com Antivíricos de ação direta (AAD; Sofosbuvir, Daclatasvir, ledipasvir, Grazoprevir, Elbasvir, Glecaprevir, Pibrentasvi, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Velpatasvir, Voxilaprevir) variando o tratamento de acordo com a genotipagem do vírus, que representam os regimes preferenciais pelas guidelines internacionais e da Organização Mundial de Saúde, atingindo taxas de cura que ultrapassa os 95%.^{1,42} Estes medicamentos são mais seguros, mais eficazes e melhor tolerados, comparados com os tratamentos anteriores. Estes fármacos podem curar a maioria dos indivíduos portadores do vírus da hepatite C em tratamentos com menor tempo de duração (8 a 12 semanas). Recentemente as guidelines internacionais foram atualizadas dando preferencia aos AAD pangenotipos que facilitam não só o tratamento mas também o seguimento dos doentes com simplificação da monitorização laboratorial.^{43,44} Estes medicamentos permanecem muito dispendiosos, mas com a utilização futura dos genéricos, tal como se verifica noutros países (Egito) poderão ser adotadas medidas de eliminação mais rápida desta infeção.⁴⁵

O tratamento da Hepatite C deve permitir a obtenção de uma resposta virológica sustentada, que se traduz por RNA-VHC indetetável ou inferior a 15 UI/ml, 12 ou 24 semanas após a conclusão do tratamento.⁴²

O acesso ao tratamento tem melhorado, mas continua a ter as suas limitações. Em 2015, 71 milhões de pessoas estavam infetadas pelo vírus, sendo que 20% (14 milhões) dessa população sabe que é portador do VHC. 7,4% dos doentes diagnosticados encontram-se a fazer tratamento para a doença em 2015. Em 2016, 1, 76 milhões de pessoas foram adicionalmente tratadas, elevando assim para 13%, as pessoas que estão a efetuar tratamentos para a hepatite C. Ainda assim, existe muito trabalho a fazer para atingir a meta global propostas pela Organização Mundial de Saúde, com o objetivo de, pelo menos, tratar cerca de 80% da população infetada pelo vírus da hepatite C até 2030.¹

Qual o efeito da erradicação do vírus da hepatite C no risco cardiovascular?

Tal como supracitado, a hepatite C pode aumentar o risco cardiovascular.

Uma questão clinicamente relevante, prende-se com o facto de o tratamento da hepatite C poder melhorar os “outcomes” cardiovasculares. O desenvolvimento de novos AAD resultou, em melhorias significativas no tratamento, levando à erradicação do vírus em mais de 95% dos doentes infetados. É de grande interesse determinar se, estes novos AAD irão contribuir para reduzir ainda mais a morbilidade e mortalidade atribuíveis à doença cardiovascular, oferecendo dados poderosos que apoiariam o papel do tratamento na prevenção da patologia cardiovascular.

Petta S. e col., num estudo que envolveu 182 doentes com fibrose hepática grave, após atingir uma resposta virológica sustentada, verificaram que houve uma redução da placa arteriosclerótica nas artérias carótidas, mesmo sem a influência dos outros fatores de riscos metabólicos.⁴⁶

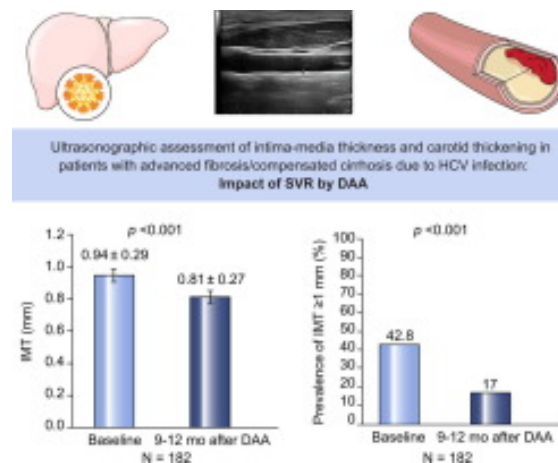


figura 2 Alterações verificadas na placa arteriosclerótica das artérias carótidas depois de terapêutica com AAD⁴⁶

Nahon P. e col. avaliaram 1323 doentes infetados com VHC que foram submetidos a tratamento com AAD e IFN. Destes, os que atingiram a erradicação do vírus, apresentavam um risco menor de eventos cardiovasculares nomeadamente, insuficiência cardíaca, arritmias, doença coronária ou valvular, e cardiomiopatia.⁴⁷

Adicionalmente um estudo escocês verificou que mesmo após 7,5 anos de *follow-up*, o risco para eventos cardiovasculares mantinha-se reduzido.

Num estudo japonês que incluiu 200 indivíduos portadores do VHC, aqueles que atingiram a erradicação viral após tratamento com PEG-IFN e ribavirina, revelaram menor lesão miocárdica comparativamente com aqueles que não responderam.²⁷

Pateria e col verificou em 50 doentes infetados, uma melhoria significativa da velocidade de propagação da onda de pulso, após erradicação do vírus.⁴⁸

Maruyama e col. realizaram cintigrafia miocárdica com tálio-201 em 217 portadores de hepatite C crónica. Destes, 87% dos que apresentavam anomalias visíveis na cintigrafia foram associadas ao aumento da virémia. Contudo, após a realização da terapêutica com IFN, constatou-se através da cintigrafia miocárdica que, os doente que obtiveram erradicação viral apresentaram melhorias da perfusão miocárdica.¹⁹

Hsu e colaboradores, reforçam a relação entre o VHC e a patologia cardiovascular ao demonstrar que, os doentes que atingiram a resposta vírica sustentada após tratamento com IFN, apresentaram uma diminuição da incidência de AVC isquémico.³¹

Chew e seus colaboradores demonstraram que, doentes infetados pelo VHC que obtiveram erradicação viral após tratamento com IFN e ribavirina, apresentaram níveis reduzidos de SICAM-1 (um marcador de inflamação e disfunção endotelial) e sCD163 (um marcador de ativação de monócitos / macrófagos associado à presença de placa aterosclerótica e inflamação da parede arterial). O tratamento resultou na redução de marcadores inflamatórios e de lesão endotelial, o que suporta a evidência de que existe uma redução do risco cardiovascular nos doentes tratados.⁴⁹

Estes últimos estudos enfatizam o potencial impacto positivo da erradicação viral nos desfechos cardiovasculares. Estes resultados, são de particular interesse, após o desenvolvimento de novos AAD–que vieram revolucionar o tratamento do VHC, tornando a sua erradicação um processo simples e viável, disponível a muito mais doentes, em todo o mundo.

Conclusão

Historicamente, a infecção por VHC tem sido associada apenas a doença hepática, podendo evoluir para a cronicidade, cirrose e CHC. As complicações extra-hepáticas têm sido recentemente associadas ao aumento da mortalidade por esta infecção.

Por meio da análise cuidada de vários estudos, concluímos que, os indivíduos infetados com VHC apresentam um risco acrescido de DCV, assim como um aumento da mortalidade associado a estas doenças.

A revisão da literatura demonstrou que o VHC, está relacionado com o aumento da placa arteriosclerótica das artérias carótidas, apresentando-se como um fator de risco independente para o aumento de estenose das artérias carótidas. Foi observado um possível efeito sinérgico do tabaco com o VHC para o aumento do grau de estenose. Um dos estudos efetuados constatou a presença do vírus, nos tecidos de placas recolhidas.

O VHC foi também associado à presença de arteriosclerose nas artérias coronárias. Apesar disso não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de enfarte do miocárdio.

Noutros estudos foram também identificadas outras alterações CV, nomeadamente: aumento da velocidade propagação onda de pulso; maior predisposição para doença arterial periférica; diminuição do volume final diastólico e sistólico; maior coeficiente de fibrose do miocárdio e maiores índices de hipertrofia ventricular esquerda.

Dados mais recentes, apresentam uma clara evidencia de que o VHC está associada a um risco aumentado da mortalidade por DCV.

Em relação à associação entre VHC e eventos cerebrovasculares a literatura apresenta-se bastante divergente. Existem estudos onde a presença do VHC desencadeou um efeito protetor e outros em que se manifestou como fator de risco.

Esta revisão não estava designada a compreender as razões que levavam o VHC ao aumento do risco cardiovascular. No entanto, tornou-se pertinente o conhecimento dos mecanismos complexos subjacentes à inflamação e ao desenvolvimento de doenças relacionadas com a infecção por VHC, no sentido de definir estratégias de prevenção e prognostico, com o objetivo de conceber, no futuro, novas abordagens terapêuticas direcionadas às diferentes etapas da resposta inflamatória.

Por fim, o tratamento veio reforçar ainda mais esta ligação, uma vez que os indivíduos que atingem erradicação viral apresentam melhoria dos riscos

cardiovasculares. Assim sendo, o futuro torna-se promissor após a implementação dos novos tratamentos com os AAD.

Bibliografia

1. World Health Organization. WHO key recommendation, screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. <http://www.who.int>. Published 2018.
2. Anjo J, Café A, Carvalho A, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *J Port Gastroenterologia*. 2014;21(2):44-54. doi:10.1016/j.jpg.2014.03.001
3. Palladino C, Marinho RT, Moranguinho I, et al. *Epidemic History of Hepatitis C Virus Genotypes and Subtypes in Portugal*. Vol 8.; 2018. doi:10.1038/s41598-018-30528-0
4. Viral Hepatitis Prevention Board. Burden and prevention of viral hepatitis in Portugal. *VHPB*. 2011;19(2).
5. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. (Education MH, ed.). New York; 2015.
6. Serejo F, Trindade M, Costa CB, Gonçalves N, Velosa JF. Fibrosis regression after Hepatitis C Virus eradication is a slow process. The value of sequential transient elastography (Fibroscan®). *Hepatology*. 2015;62.
7. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014;46(S5):S165-S173. doi:10.1016/j.dld.2014.10.005
8. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014;61(1):S69-S78. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.003
9. Zampino R, Guerrera B, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol*. 2017;5(10):528. doi:10.4254/wjh.v5.i10.528
10. Cua IHY, Hui JM, Bandara P, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology*. 2007;46(1):66-73. doi:10.1002/hep.21703
11. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: Differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med*. 2013;19(7):859-868. doi:10.1038/nm.3251
12. Adinolfi LE, Restivo L, Guerrera B, et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):22-26.

- doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.003
13. Petta S, Amato M, Cabibi D, et al. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology*. 2010;52(5):1543-1552. doi:10.1002/hep.23859
 14. Petta S, Cammà C, Craxi A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2015;150(1):145-155.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.007
 15. Petta S. Hepatitis C virus and cardiovascular: A review. *J Adv Res*. 2017;8(2):161-168. doi:10.1016/j.jare.2016.06.001
 16. Branche E, Conzelmann S, Parisot C, et al. Hepatitis C virus increases occludin expression via the upregulation of adipose differentiation-related protein. *PLoS One*. 2016;11(1):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0146000
 17. Loizides-Mangold U, Clément S, Alfonso-Garcia A, et al. HCV 3a core protein increases lipid droplet cholesteryl ester content via a mechanism dependent on sphingolipid biosynthesis. *PLoS One*. 2014;9(12):1-24. doi:10.1371/journal.pone.0115309
 18. Ngu PJ, Butler M, Pham A, Roberts SK, Taylor AJ. Cardiac remodelling identified by cardiovascular magnetic resonance in patients with hepatitis C infection and liver disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(4):629-636. doi:10.1007/s10554-015-0824-6
 19. Maruyama S, Koda M, Oyake N, et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2013;58(1):11-15. doi:10.1016/j.jhep.2012.07.045
 20. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis*. 2007;39(SUPPL. 1):55-60. doi:10.1016/S1590-8658(07)80012-0
 21. Hashimoto H, Ishizaka N, Nagai R, et al. Association Between Hepatitis C Virus Core Protein and Carotid Atherosclerosis. *Circ J*. 2002;67(1):26-30. doi:10.1253/circj.67.26
 22. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol*. 2007;46(6):1126-1132. doi:10.1016/j.jhep.2007.01.021

23. Petta S, Barbara M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2015;150(1):145-155.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.007
24. Vassalle C. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(5):565-566. doi:10.1136/hrt.2003.018937
25. Pothineni NVKC, Delongchamp R, Vallurupalli S, et al. Impact of hepatitis c Seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol*. 2014;114(12):1841-1845. doi:10.1016/j.amjcard.2014.09.020
26. Alyan O, Kacmaz F, Ilkay E, et al. Hepatitis C Infection is Associated With Increased Coronary Artery Atherosclerosis Defined by Modified Reardon Severity Score System. *Circ J*. 2008;72(12):1960-1965. doi:10.1253/circj.cj-08-0459
27. Yelken B, Gorgulu N, Caliskan Y, et al. Association Between Chronic Hepatitis C Infection and Coronary Flow Reserve in Dialysis Patients With Failed Renal Allografts. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1519-1523. doi:10.1016/j.transproceed.2009.03.069
28. Butt AA, Leaf D, Kuller LH, Justice AC, Xiaoqiang W, Budoff M. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):225-232. doi:10.1086/599371
29. Forde KA, Troxel AB, Re V Lo, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study*. *J Viral Hepat*. 2011;19(4):271-277. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01545.x
30. Tomiyama H, Arai T, Hirose KI, Hori S, Yamamoto Y, Yamashina A. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):401-403. doi:10.1016/S0021-9150(02)00388-X
31. Hsu Y-H, Hsu C-C, Muo C-H, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: A 9-year population-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;62(3):519-525. doi:10.1016/j.jhep.2014.09.022
32. Perticone M, Miceli S, Maio R, et al. Chronic HCV infection increases cardiac left ventricular mass index in normotensive patients. *J Hepatol*. 2014;61(4):755-760. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.032

33. Butt AA, Khan UA, McGinnis KA, Skanderson M, Kent Kwoh C. Co-morbid medical and psychiatric illness and substance abuse in HCV-infected and uninfected veterans. *J Viral Hepat.* 2007;14(12):890-896. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00885.x
34. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):647-652. doi:10.1111/apt.12234
35. Liao CC, Su TC, Sung FC, Chou WH, Chen TL. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS One.* 2012;7(2):1-5. doi:10.1371/journal.pone.0031527
36. Lee M-H, Chen WJ, Wang C-H, et al. Hepatitis C Virus Infection and Increased Risk of Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2010;41(12):2894-2900. doi:10.1161/strokeaha.110.598136
37. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J Infect Dis.* 2012;206(4):469-477. doi:10.1093/infdis/jis385
38. Gillis J, Smieja M, Cescon A, et al. Risk of cardiovascular disease associated with HCV and HBV coinfection among antiretroviral-treated HIV-infected individuals. *Antivir Ther.* 2014;19(3):309-317. doi:10.3851/IMP2724
39. Freiberg MS, Cheng DM, Baker J V, et al. Human immunodeficiency virus, hepatitis C, and inflammatory biomarkers in individuals with alcohol problems: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2334-13-399
40. Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, Drechsler H, Khanna N, Saag M. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. 2010:462-468. doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00815.x
41. Tsui JI, Whooley MA, Monto A, Seal K, Tien PC, Shlipak M. Association of Hepatitis C Virus Seropositivity With Inflammatory Markers and Heart Failure in Persons With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. *J Card Fail.* 2009;15(5):451-456. doi:10.1016/j.cardfail.2008.12.003
42. Direção Geral de Saúde. Norma DGS n.º 011/2012 - Tratamento da Hepatite C crónica no Adulto. *Norma da direcao geral da saude.* 2015;2017(028/2017):4-18. www.dgs.pt.
43. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on

- Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026
44. Falade-Nwulia OO, Naggie S, Nahass RG, et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1477-1492.
doi:10.1093/cid/ciy585
 45. Lemoine M, Cooke GS. The Egyptian hepatitis C programme: A model of HCV treatment intervention? *J Hepatol*. 2018;68(4):638-639.
doi:10.1016/j.jhep.2018.01.021
 46. Petta S, Nevola R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol*. 2018;69(1):18-24. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.015
 47. Nahon P, Marcellin P, Larrey D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2016;152(1):142-156.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.009
 48. Pateria P, Jeffrey GP, Macquillan G, et al. The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. *Intern Med J*. 2016;46(1):63-70.
doi:10.1111/imj.12936
 49. Chew KW, Hua L, Bhattacharya D, et al. The Effect of Hepatitis C Virologic Clearance on Cardiovascular Disease Biomarkers in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *Infect Dis Soc Am*. 2015:1-8. doi:DOI: 10.1093/ofid/ofu104