

Artigo  
Original

# Avaliação do Intervalo QT Corrigido em Diferentes Estágios da Cirrose Hepática Pós-Viral

# 4

QT Interval Analysis in Different Stages of Post Viral Liver Cirrhosis

Marcelo Bueno Rivas, Simone Cotrim, Alvaro Cesar Perrota Pontes, Roberto Luiz Menssing da Silva Sá, Denilson Campos de Albuquerque, Francisco Manes Albanesi Filho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Copa D'Or, Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

**Palavras-chave:** Cirrose hepática, Intervalo QT, Cardiomiopatia

**Key words:** Liver cirrhosis, QT interval, Cardiomyopathy

## Resumo

**Fundamentos:** Estudos prévios demonstram uma associação direta entre o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) e o estágio da cirrose hepática pós-viral (CH). Estes dados sugerem que o QTc pode representar um marcador prognóstico de mortalidade e disfunção autonômica na cardiomiopatia cirrótica.

**Objetivo:** Estabelecer possíveis correlações entre o prolongamento do QTc, o estágio da CH e os níveis séricos de bilirrubina em pacientes cirróticos sem evidências de comprometimento cardiovascular primário.

**Métodos:** Estudo prospectivo e randomizado de 35 pacientes com CH, estratificados em 3 grupos de acordo com a classificação de Child-Pugh. O eletrocardiograma de 12 derivações foi obtido na posição supina, contendo pelo menos 5 complexos QRS em cada derivação. Utilizou-se a fórmula de Bazett modificada para mensuração do QTc [ $QT+0,00175 \times (FC-60)$ ]. Também foram realizadas dosagens séricas de bilirrubina e demais marcadores de gravidade da CH.

**Resultados:** Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal, com frequência cardíaca (FC) média de  $65,8 \text{ bpm} \pm 9,6 \text{ bpm}$  e QTc entre 353ms e 508ms ( $426,7 \text{ ms} \pm 35,8 \text{ ms}$ ). O prolongamento do QTc na população amostral não se associou às diferenças encontradas em relação à FC, ao sexo, à cor, à idade ou ao tempo de diagnóstico da CH. Intervalos QTc mais longos foram encontrados em pacientes Child C vs. Child B ( $469,6 \text{ ms} \pm 24 \text{ ms}$  vs.  $418,9 \text{ ms} \pm 28,3 \text{ ms}$ ;  $p=0,0001$ ) e Child C vs. Child A ( $469,6 \text{ ms} \pm 24 \text{ ms}$  vs.  $408,7 \text{ ms} \pm 27,7 \text{ ms}$ ;  $p=0,0001$ ). O QTc também se correlacionou diretamente com os níveis séricos de bilirrubina total ( $r=0,35$ ;  $p=0,03$ ). Houve associação significativa ( $p=0,001$ ) entre o número

## Abstract

**Background:** Previous studies have demonstrated direct association between QTc interval prolongation and the post viral hepatic cirrhosis stage (HC). These data suggest that QTc can act as a prognostic marker of mortality and autonomic dysfunction in cirrhotic cardiomyopathy.

**Objective:** To establish possible correlations between QTc prolongation, the HC stage, and the serum bilirubin levels in cirrhotic patients lacking signs of primary cardiovascular damage.

**Methods:** Prospective randomized study of 35 patients with HC divided into 3 groups according to Child-Pugh classification. Twelve-lead electrocardiogram was obtained from patient in supine position and contained at least 5 QRS complexes in each derivation. We used the modified Bazett formula to measure the QTc [ $QT+0,00175 \times (FC-60)$ ]. Serum bilirubin dosages were also performed and HC gravity markers were gauged.

**Results:** All patients were in sinus rhythm with the mean cardiac frequency (CF)  $65.8 \pm 9.6 \text{ bpm}$  and QTc between 353 and 508 ( $426.7 \pm 35.8$ )ms. QTc interval prolongation in our population was not associated with differences found regarding CF, gender, age or time of HC diagnosis. Longer QTc intervals were found in Child C vs. Child B patients, ( $469.6 \pm 24 \text{ ms}$  vs.  $418.9 \pm 28.3 \text{ ms}$ ;  $p=0.0001$ ) and Child C vs. Child A ( $469.6 \pm 24 \text{ ms}$  vs.  $408.7 \pm 27.7 \text{ ms}$ ;  $p=0.0001$ ). QTc was directly correlated with total serum bilirubin levels ( $r=0.35$ ;  $p=0.03$ ). There was significant association ( $p=0.001$ ) between the number of points reached in the Child-Pugh score and the QTc.

de pontos do escore Child-Pugh e o QTc.

**Conclusão:** A avaliação do intervalo QTc identificou uma associação direta entre seu prolongamento e o estágio da CH. Níveis elevados de bilirrubina estiveram associados a intervalos QTc mais longos no grupo de pacientes cirróticos estudados. Futuros estudos, incluindo outras variáveis associadas à disfunção autonômica, poderão auxiliar na caracterização do QTc como marcador de disfunção autonômica nos estágios mais avançados da CH que apresentem cardiomiopatia cirrótica.

## Introdução

O primeiro relato sobre o envolvimento cardiovascular na cirrose hepática (CH) surgiu em 1953 com o estudo da circulação hiperdinâmica em pacientes cirróticos, vinculada à elevação do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica<sup>1</sup>.

O esgotamento funcional dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos miocárdicos, que contribuem para a ocorrência de disfunção autonômica, e as alterações na expressão da proteína G e síntese de adenosina monofosfato ciclase associadas às modificações das propriedades físicas da membrana celular miocitária, representam evidências de alterações em diversas etapas da fisiologia cardiovascular<sup>2-5</sup>.

Estes elementos permitiram a identificação de uma nova entidade no conjunto das síndromes de insuficiência cardíaca de alto débito, denominada: cardiomiopatia cirrótica<sup>6,7</sup>.

O modelo hemodinâmico de alto débito cardíaco e a vasodilatação vigente na CH geram um complexo processo de desmodulação dos principais mecanismos envolvidos no controle do tônus vascular<sup>8-13</sup>

A perpetuação do tônus simpático sustentado e ineficaz culmina em "*down-regulation*" dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, expressa por diminuição no número dos sítios de ligação.

Evidências de neuropatia vagal estão presentes na metade dos pacientes com CH, exibindo incidência similar independente da ingestão de álcool<sup>14</sup>. A presença de neuropatia autonômica, per se, está associada ao aumento significativo de mortalidade na hepatopatia crônica, possivelmente associada à disfunção parassimpática, expressa por inadequada resposta dos receptores de pressão e volume intravascular, resultando em reação ineficaz às situações de estresse hemodinâmico, tais como

**Conclusion:** Evaluation of the QTc interval identified direct association between its prolongation and HC stage. Elevated bilirubin levels were associated with longer QTc intervals in our group of cirrhotic patients. Future studies, including other variables associated with autonomic dysfunction, will contribute towards the use of the QTc as an autonomic dysfunction marker in the more advanced stages of HC with presence of cirrhotic cardiomyopathy.

hemorragias e sepse, freqüentes causas de óbito nesta população<sup>14,15</sup>.

O prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc >460ms) tem sido associado à disfunção autonômica na CH. Kempler et al. estabeleceram correlação prognóstica entre o grau de prolongamento do QTc, a gravidade da neuropatia autonômica e o aumento na incidência de eventos cardiovasculares de risco nos pacientes com hepatopatia crônica<sup>16</sup>.

Há evidências de que o controle do fluxo iônico através da membrana plasmática está prejudicado na cirrose. Além disto, o decréscimo na fluidez da membrana do cardiomiócito traz como consequência menor condutibilidade através das "*gap-junctions*". Nesse contexto, pode-se concluir que as alterações nas propriedades físico-químicas da membrana plasmática exercem papel inquestionável na gênese de anormalidades eletrocardiográficas na CH<sup>6</sup>.

## Metodologia

Foram estudados 35 pacientes portadores de cirrose hepática (CH) pós-viral secundária à infecção por vírus B ou C, com idade superior a 25 anos e inferior a 75 anos. A seleção ocorreu de forma consecutiva, através de entrevistas realizadas nos ambulatórios de hepatologia e enfermarias dos hospitais universitários Pedro Ernesto (HUPE-UERJ) e Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ).

Para a inclusão no estudo, foram necessários testes sorológicos negativos para SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), sífilis e doença de Chagas, realizados no máximo 6 meses antes da realização do protocolo.

Vinte e três pacientes (65,7%) foram submetidos à biopsia, confirmando o diagnóstico de CH através do laudo histopatológico. Nos demais, (35,3%) o diagnóstico baseou-se em achados clínicos e

laboratoriais, tais como sinais de doença hepática crônica (ascite, telangiectasia, circulação colateral, eritema palmar), redução na atividade de protrombina, hipoalbuminemia e varizes esofagianas na endoscopia digestiva alta, além do aspecto nodular à ultra-sonografia.

Foram excluídos os indivíduos que apresentassem cardiopatia prévia, diabetes, tireoidopatia ou pneumopatia crônica, assim como aqueles submetidos, nos últimos 6 meses, a quaisquer procedimentos diagnósticos (exemplo: paracentese) ou métodos terapêuticos (exemplo: TIPS-*transjugular intrahepatic portosystemic shunts*) que pudessem exercer ação direta sobre o sistema cardiovascular<sup>17,18</sup>.

Demais critérios de exclusão do estudo:

- História de ingesta etílica superior a 80g/dia, durante pelo menos 5 anos consecutivos ou evidências histológicas de lesão hepática induzida pelo álcool<sup>19,20</sup>
- Associação de outro fator etiológico para a cirrose hepática;
- Fenômenos hemorrágicos com necessidade de internação hospitalar nos últimos 6 meses.

A população amostral foi estratificada em 3 subgrupos: Child A (Ch A), Child B (Ch B) e Child C (Ch C), de acordo com a classificação de Child-Pugh (Quadro 1).

Em relação ao tratamento farmacológico da CH, foram suspensos os diuréticos e os betabloqueadores por um período mínimo de 7 dias, após desmame, em pacientes sem histórico de hemorragia digestiva ou ascite grave.

Após 12h de jejum, os pacientes permaneceram em repouso na posição supina durante 30 minutos em ambiente silencioso e refrigerado. Posteriormente foram obtidas amostras de sangue, através de venopunção periférica, para a avaliação imediata do hemograma, do tempo e da atividade da protrombina (TAP), provas de função hepática, eletrólitos, proteínas totais e frações.

#### Quadro 1

##### Classificação da CH segundo Child-Pugh

Pontos	Classificação de Child-Pugh		
	1	2	3
Variável			
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,49	< 2,8
TAP (%)	> 50%	30-50%	< 30%
Bilirrubina (mg/dl)	< 2,0	2-3	> 3,0
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatia	Ausente	Graus I e II	Graus III e IV

TAP: tempo e atividade da protrombina

Para a mensuração da pressão arterial, foram realizadas duas medidas consecutivas, separadas por intervalos de 5 minutos, com o paciente na posição supina e em repouso há pelo menos 20 minutos. A obtenção destas medidas ocorreu pelo menos 60 minutos após a venopunção para a coleta de sangue. A média aritmética das duas medidas obtidas foi utilizada para a análise dos resultados.

Após a medida da pressão arterial, houve complementação do exame físico com a determinação da presença de ascite através de palpação e percussão abdominal em posição supina e decúbito lateral direito. Para determinar a presença de encefalopatia foram avaliados o nível de consciência, o padrão sono/vigília e a ocorrência de *flapping*.

Após a coleta das amostras de sangue, os pacientes foram submetidos a um ECG de 12 derivações, contendo pelo menos 5 complexos QRS em cada derivação. O exame foi realizado em ambiente silencioso e refrigerado, em posição supina.

A avaliação eletrocardiográfica teve como principais objetivos: mensuração dos intervalos PR e QTc; e determinação das possíveis correlações destes dados com as demais variáveis estudadas. Para a correção do intervalo QT de acordo com a frequência cardíaca foi aplicada a fórmula de Bazett modificada:  $QTc = QT + 0,00175 \times (FC - 60)^{21}$ .

A análise da repolarização ventricular e da morfologia dos complexos QRS também visou a detecção de bloqueios de ramo e alterações sugestivas de isquemia miocárdica.

#### Análise estatística

- Para a comparação de médias entre dois grupos independentes foi utilizado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney;
- Para a comparação de médias entre três grupos independentes foi realizada a análise de variância (ANOVA). O teste de comparações múltiplas de Tukey foi aplicado para determinar

quais os grupos que diferiam entre si. A análise de variância de Kruskal-Wallis (ANOVA não-paramétrica) foi utilizada para algumas variáveis que não apresentaram distribuição normal, devido à forte dispersão e assimetria presentes. O teste de comparações múltiplas baseada na estatística de Kruskal-Wallis foi usado para estes casos;

- Para a comparação de proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou o teste exato de Fisher, quando o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) não pôde ser aplicado;
- O coeficiente de correlação Pearson foi usado para medir o grau de associação entre duas variáveis numéricas.
- O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

## Resultados

A população amostral foi constituída em sua maioria por pacientes do sexo masculino (22/62,8%), sendo 18 brancos e 17 não-brancos, com idade variando de 32 a 72 (52±12,3) anos. A média de idade da população feminina foi de 59,4 anos, sendo significativamente superior a da masculina (48,4 anos;  $p=0,008$ ).

O tempo médio de diagnóstico da CH foi 47±42,5 meses, sendo a maioria secundária à infecção por vírus C (25 pacientes - 71,4%), enquanto 10 (28,6%) tinham sido acometidos pelo vírus B.

Quanto aos itens empregados na classificação prognóstica de Child-Pugh, 17 pacientes (48,6%) tinham ascite, 4 (11,4%) apresentavam encefalopatia, 8 (22,8%) hipoalbuminemia (<3g/dl), 9 (25,7%) hiperbilirrubinemia (>2mg/dl) e 15 (42,8%) estavam com o tempo de atividade da protrombina <55%.

Estes dados foram utilizados para classificar os pacientes em 3 subgrupos: A (13 pacientes - 37,1%), B (14 pacientes - 40%), C (8 pacientes - 22,9%).

Não houve diferença estatística entre os sexos em relação às variáveis hemodinâmicas e bioquímicas analisadas.

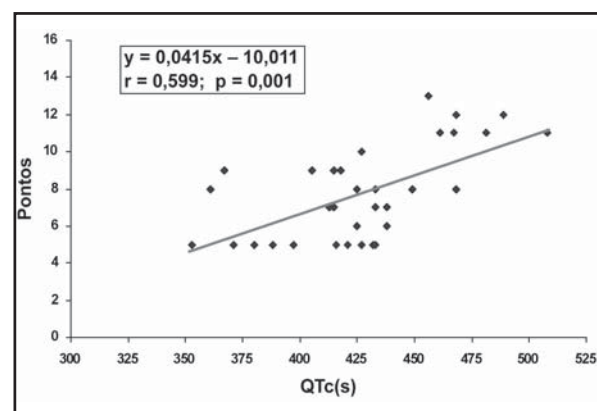
O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal em todos os casos, com frequência cardíaca (FC) média de 65,8bpm±9,6bpm, intervalo PR entre 0,12s e 0,18s (0,16s±0,02s) e o QTc entre 353ms e 508 ms (426,7ms±35,8ms). Nenhum paciente incluído no estudo apresentou distúrbios da condução ou alterações da repolarização ventricular, sugestivas de isquemia miocárdica, nos registros eletrocardiográficos realizados.

Observou-se ao ECG, prolongamento significativo do QTc nas mulheres (440,0ms±22,4ms vs. 418,6ms±40ms;  $p=0,047$ ) sem diferenças em relação ao intervalo PR.

O prolongamento do QTc na população estudada não se associou com diferenças encontradas em relação à FC, à cor, à idade ou ao tempo de diagnóstico da CH.

Intervalos QTc mais longos foram encontrados em pacientes Child C vs. Child B (469,6ms±24ms vs. 418,9ms±28,3ms;  $p=0,0001$ ) e Child C vs. Ch A (469,6ms±24ms vs. 408,7ms±27,7ms;  $p=0,0001$ ). (Figura 1)

O valor médio da bilirrubina sérica foi de 1,7mg/dl±1,1mg/dl. O QTc também se correlacionou diretamente com os níveis de bilirrubina total ( $r=0,35$ ;  $p=0,03$ ). A Figura 1 mostra a associação significativa ( $p=0,001$ ) entre o número de pontos do escore Child-Pugh e o QTc.



**Figura 1**  
Correlação entre a duração do intervalo QT corrigido (QTc) e o número de pontos do escore Child, segundo o modelo de Pearson

## Discussão

A avaliação de pacientes com CH estritamente pós-viral neste estudo da função cardíaca teve como objetivo descartar demais fatores etiológicos da CH que pudessem primariamente ocasionar algum comprometimento cardiovascular.

Embora existam claras evidências relacionando álcool ao dano miocárdico, além de possíveis distúrbios restritivos associados à doença de Wilson e à amiloidose, grande parte dos trabalhos sobre o acometimento cardiovascular na CH envolveu, na sua casuística, pacientes com todas estas etiologias.

O emprego de  $\beta$ -bloqueadores, nitratos, vasodilatadores e diuréticos exerce efeito direto sobre diversas variáveis hemodinâmicas e neuro-hormonais, e estas drogas compõem o arsenal terapêutico para o manejo das complicações da hipertensão porta na CH. A suspensão destes medicamentos na população estudada teve o intuito de assegurar a obtenção de índices que refletissem a condição cardiovascular e os mecanismos de adaptação inerentes à própria fisiopatologia da CH.

Foram incluídos pacientes em diversos estágios da CH, tanto quanto à gravidade como ao tempo de evolução da doença. Esta heterogeneidade do grupo, que incluiu pacientes cirróticos entre 3 e 156 meses de evolução, representou os extremos desta doença, ou seja, desde indivíduos assintomáticos e com exame físico normal até aqueles com grave ascite, anasarca e demais complicações da insuficiência hepática.

Desta forma, a comparação dos resultados obtidos baseada na divisão dos pacientes de acordo com o estágio da doença, através da classificação de Child-Pugh, não superou completamente a limitação da ausência de um grupo-controle de pacientes sem hepatopatia, entretanto, permitiu a identificação de associações diretas entre anormalidades de diversas variáveis da função cardíaca e a gravidade da CH.

Em relação à avaliação laboratorial, realizada de rotina em todos os pacientes até mesmo para a determinação do número de pontos do escore Child, destacam-se os valores médios normais de hemoglobina e potássio séricos, variáveis que poderiam ser diretamente responsáveis por deterioração da função ventricular, alterações neuro-hormonais, distúrbios de condução ou arritmias.

Hendricksse et al. observaram evidências de neuropatia vagal associada ao prolongamento do intervalo QTc em mais de 50% dos pacientes com CH<sup>14</sup>. Em outro estudo, Kempler et al. analisaram o QTc e os índices da atividade parassimpática através de diversas manobras (*handgrip*, Valsalva, inspiração profunda e ortostatismo) em 83 pacientes com CH associada ao álcool, encontrando correlação significativa através da regressão linear entre o QTc e o grau de disfunção autonômica ( $p < 0,001$ ), sendo o valor médio do QTc de  $408\text{ms} \pm 21\text{ms}$  nos pacientes com performance normal nos testes de função autonômica, e de  $497\text{ms}$  naqueles com anormalidades em todos os índices de disfunção autonômica<sup>16</sup>.

O prolongamento do intervalo QTc na população amostral sugere a presença de disfunção parassimpática subjacente e pode culminar com prejuízo da auto-regulação vascular, redução da sensibilidade dos barorreceptores e incapacidade de adaptação às circunstâncias de estresse hemodinâmico.

A avaliação do intervalo QTc identificou uma associação direta entre seu prolongamento e o estágio da CH. Esta correlação já foi observada em estudos prévios, nos quais o QTc serviu como marcador prognóstico de mortalidade e disfunção autonômica na CH<sup>22,16</sup>. Bernardi et al. compararam os valores de QTc em pacientes com CH e hepatite crônica ativa, obtendo QTc significativamente prolongado nos pacientes com CH ( $440,3\text{ms} \pm 3,2\text{ms}$  vs.  $393,6\text{ms} \pm 3,7\text{ms}$ ;  $p < 0,001$ )<sup>16,22</sup>. A análise multivariada deste estudo demonstrou correlação independente do QTc com o número de pontos do Ch escore, além de menor taxa de sobrevida nos pacientes com QTc  $> 440\text{ms}$  após acompanhamento por 19 meses.

Níveis elevados de bilirrubina estiveram associados a intervalos QTc mais longos nos pacientes cirróticos estudados. A hiperbilirrubinemia pode alterar a condutibilidade da membrana celular miocitária e também gerar disfunção ventricular com impregnação do músculo cardíaco<sup>7</sup>. Porém, a ausência de correlação entre os níveis séricos de bilirrubina e todas as demais variáveis associadas à função cardíaca no presente estudo, minimiza o seu impacto sobre a conclusão do estudo. O valor médio da bilirrubina sérica total encontrada neste estudo foi de  $1,7\text{mg/dl} \pm 1,1\text{mg/dl}$ , sendo, portanto, inferior aos níveis capazes de impregnar o músculo cardíaco.

O prolongamento do QTc na população amostral não se associou às diferenças encontradas em relação à frequência cardíaca, à cor, à idade ou ao tempo de diagnóstico da CH. Esta informação fortalece a hipótese da neuropatia autonômica como importante elemento responsável pelo acometimento cardiovascular na CH independente dos demais dados epidemiológicos.

## Conclusão

Foi identificada uma associação direta entre o prolongamento do intervalo QTc e o estágio da CH. Níveis elevados de bilirrubina estiveram associados a intervalos QTc mais longos nos pacientes cirróticos estudados. Futuros estudos incluindo outras variáveis associadas à disfunção

autonômica poderão auxiliar na caracterização do QTc como marcador de disfunção autonômica nos estágios mais avançados da CH que apresentem cardiomiopatia cirrótica.

### Referências bibliográficas

1. Kowalsky HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953;14:1025-1033.
2. Friedman LS. The cellular basis of hepatic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993;328:1828-834.
3. Friedman LS. Cirrhosis of the liver and its major sequelae. *CECIL Textbook of Medicine.* 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996:788-96.
4. Fleming JW, Wisler PL, Watanabe AM. Signal transduction by G proteins in cardiac tissues. *Circulation.* 1992;85(2):420-33.
5. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine beta adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol.* 1994;267:G87-G93.
6. Lee S, Ma Z. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology.* 1996;24:451-59.
7. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J.* 2000;140:111-20.
8. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10<sup>th</sup> ed. London: Blackwell; 1997:385-403.
9. Evans RW. Hepatic disorders and hepatic failure. *Emergency Medicine.* 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2000:580-87.
10. Guazzi M, Polese A, Magrini F, Fiorentini C, Olivari MT. Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med.* 1975 59(2):165-70.
11. Bernardi M, Fornalé L, DiMarco C, Trevisani S, et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatology.* 1995;22:309-18.
12. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, Santese G, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology.* 1999;30(6):1387-392.
13. Abelman W. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology.* 1994;20:1356-358.
14. Hendricksse MT, Thulluvat PJ, Trigger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet.* 1992;339:1462-464.
15. Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, Ewing DJ, et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(9):1544-547.
16. Kempler P, Várdi A, Szalay F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet.* 1992; 1;340(8814):318.
17. Van Obberg L, Vallieres W, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis is nitric oxide related. *J Hepatology.* 1996;24:747-52.
18. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V. Evidence of functional and structural abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997;26:1131-137.
19. Ahmmed SS, Howard M, Hove W, et al. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy – myth or fact? *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(3):696-702.
20. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, et al. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J.* 1993;69:197-201.
21. Lee S, Ma Z. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology.* 1996;24:451-59.
22. Marriott W. Practical electrocardiography. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:62-65.
23. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28-34.