

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

Tese de Doutorado

INFECÇÃO PELOS VÍRUS C DA HEPATITE EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

Francisco José Farias Borges dos Reis

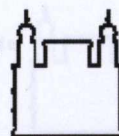


003025

**Salvador - Bahia
2006**



Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**

Tese de Doutorado

**INFECÇÃO PELOS VÍRUS C DA HEPATITE
EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA
DILATADA IDIOPÁTICA**

Francisco José Farias Borges dos Reis

Autor:

Francisco José F. Borges dos Reis

Professor orientador:

Professor Raimundo Parana

Salvador - Bahia

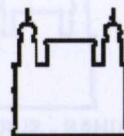
2006





Fundação Bahiana
para Desenvolvimento
das Ciências

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moni



**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**

INFECÇÃO PELOS VÍRUS C DA HEPATITE EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

Tese Apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-graduação Medicina Interna da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação para o Desenvolvimento das Ciências, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Medicina Interna

Autor:

Francisco José F. Borges dos Reis

Professor orientador:

Professor Raymundo Paraná

Salvador - Bahia
2006



Ficha Catalográfica

G791 Reis, Francisco José Farias Borges dos
Infecção pelos vírus C da hepatite em pacientes com
cardiomiopatia dilatada idiopática
Francisco José Farias Borges dos Reis. – Salvador: F.J.F.B.
Reis, 2003.
vii, 152 p. il.
Orientador: Prof. Raymundo Paraná Filho
Tese de doutorado – Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, EBMSP/FBDC/FIOCRUZ, 2003.
1. Cardiomiopatia Dilatada Idiopática. 2. Vírus da Hepatite
C. 3. Miocardites Virais. 4. Insuficiência cardíaca. I. Título.
CDU.: 616.981.55

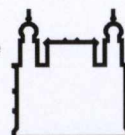
2003

126
037 2419
00900

616.981.55 037 2419
616.981.55



Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

INFECÇÃO PELOS VÍRUS C DA HEPATITE EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Roque Aras Junior

Prof. Dr. Carlos Roberto Britis Alves

Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha

Prof. Dra. Diana Brasil Pedral Sampaio

Prof. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

Salvador - Bahia
2006

O dom da fala foi concedido aos homens não para que eles se enganassem uns aos outros, mas sim para que se expressassem seus sentimentos uns aos outros (Santo Agostinho).

*Aos meus queridos filhos Alice e Gustavo.
A meus pais que já se foram, mas ainda vivem
profundamente em mim.*

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

- F.D.C – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências
Prof. Dr. Humberto de Castro Lima (Coordenador Geral)
- FIOCRUZ-Bahia – Fundação Oswaldo Cruz
– Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz
Paulo Buss – Presidente
- EBMSp – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Profa. Maria Luisa Carvalho Soliani – Diretora
- Pós-Graduação e Extensão
Profa. Maria Luisa Carvalho Soliani – Coordenadora
- Pós-Graduação em Medicina Interna
Prof. Dr Armênio Costa Guimarães – Vice - Coordenador
- Pós-Graduação em Medicina Interna
Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho – Coordenador
- HUPES – Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, UFBA.
- PAPMN – Pavilhão de Ambulatórios Professor Magalhães Neto, UFBA.

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Raymundo Paraná pela orientação competente e atenciosa deste trabalho.
- Aos acadêmicos de medicina pelo apoio e dedicação demonstrado nesta jornada.
- Ao acadêmico de medicina, Tiago Almeida de Sousa, que me ajudou de forma intensa nas etapas cruciais desta tese.
- Ao colega e amigo Nei Dantas que tanto colabora nas atividades didática e assistencial do ambulatório de Cardiomiopatia e Insuficiência Cardíaca do HUPES

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| LISTA DE TABELAS E FIGURAS | 4 |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | 5 |
| RESUMO | 6 |
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 8 |
| 2.1 Cardiomiopatia Dilatada..... | 8 |
| 2.1.1 Etiologia e Importância do Diagnóstico Etiológico | 9 |
| 2.1.2 Fatores Genéticos | 9 |
| 2.1.3 Autoimunidade | 10 |
| 2.1.4 Apoptose | 11 |
| 2.1.5 Agentes Infecciosos | 13 |
| 2.1.6 Miocardite Viral | 13 |
| 2.1.7 Patogênese da Miocardite Viral | 15 |
| 2.2 Vírus da Hepatite C..... | 17 |
| 2.2.1 Epidemiologia | 18 |
| 2.2.2 Manifestações Extra-Hepáticas | 18 |
| 2.3 Vírus da Hepatite C como Possível Causa de Cardiomiopatia Dilatada..... | 20 |
| 2.3.1 Vírus da Hepatite C e o Miocárdio | 20 |
| 3. JUSTIFICATIVAS | 25 |
| 4. OBJETIVOS..... | 26 |
| 4.1 Objetivo Principal | 26 |
| 4.2 Objetivos Secundários | 26 |
| 5. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS..... | 27 |
| 5.1 Desenho do Estudo | 27 |
| 5.2 População Estudada..... | 27 |

| | | |
|------|--|-----------|
| 5.3 | Critérios de Inclusão para CMDI..... | 28 |
| 5.4 | Critérios de Exclusão para CMDI | 29 |
| 5.5 | Definição dos Grupos de Comparação..... | 29 |
| 5.6 | Avaliação Clínica | 30 |
| 5.7 | Avaliação Laboratorial | 31 |
| 5.8 | Avaliação Ecodopplercardiográfica..... | 32 |
| 5.9 | Análise Estatística | 33 |
| | 5.9.1 Hipótese | 33 |
| 5.10 | Aspectos Éticos..... | 34 |
| 6. | RESULTADOS DO ESTUDO DE PREVALÊNCIA DO VHC EM PACIENTES COM CMDI..... | 35 |
| 7. | REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA – RELAÇÃO ENTRE O VHC E PACIENTES COM CMDI..... | 42 |
| | 7.1 Materiais e Métodos..... | 42 |
| | 7.1.1 Critérios de Inclusão dos Artigos | 42 |
| | 7.1.2 Critérios de Exclusão dos Artigos | 43 |
| | 7.1.3 Metodologia da Sistematização | 43 |
| | 7.1.4 Análise Estatística | 44 |
| | 7.2 Resultados da Revisão Sistemática..... | 45 |
| 8. | DISCUSSÃO | 48 |
| 9. | CONCLUSÕES | 56 |
| | SUMMARY | 57 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |
| | ANEXOS..... | 64 |

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Figura 1. | Distribuição da idade dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca segundo etiologias..... | 35 |
| Tabela 1. | Doenças Associadas à infecção crônica pelo VHC | 19 |
| Tabela 2. | Características demográficas em termos absolutos e relativos dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias. | 36 |
| Tabela 3. | Características de exposição ao Vírus C da Hepatite em número absoluto (percentual) dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias..... | 38 |
| Tabela 4. | Classe Funcional dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, segundo NYHA..... | 39 |
| Tabela 5. | Tempo de doença cardiovascular em diferentes etiologias, em anos..... | 40 |
| Tabela 6. | Dados ecocardiográficos dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias (idiopático, isquêmico e chagásico). | 40 |
| Tabela 7. | Trabalhos sistematizados, casuística, subgrupos e tipos de estudo..... | 45 |
| Tabela 8. | Gênero, média de idade e tempo de hospitalização..... | 46 |
| Tabela 9. | Quantidade e qualidade das informações dos artigos estudados. | 47 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|-------|---|
| CF | Classe Funcional |
| CMD | Cardiomiopatia Dilatada |
| CMDI | Cardiomiopatia Dilatada Idiopática |
| DDF | Diâmetro Diastólico Final |
| DSF | Diâmetro Sistólico Final |
| ELISA | <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> |
| IC | Insuficiência Cardíaca |
| ICC | Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| IECA | Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina |
| MCC | Miocardite Crônica Chagásica |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| RIBA | <i>Recombinant Immunoblot Assay</i> |
| RNA | <i>Ribonucleic Acid</i> |
| VHC | Vírus da Hepatite C |

RESUMO

INFECÇÃO PELO VÍRUS C DA HEPATITE EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA

As cardiomiopatias dilatadas estão relacionadas a agentes etiológicos diversos que são responsáveis por lesões miocárdicas que deterioram o músculo cardíaco. Uma das causas é a etiologia viral. Na literatura existem trabalhos que relacionam o VHC com a possível causa de CMDI. Um dos objetivos deste trabalho foi determinar se existe esta associação. Para tal, realizamos dois tipos de estudo. No primeiro, avaliamos a prevalência do VHC em todos os pacientes com CMDI em um ambulatório especializado em cardiomiopatias e comparamos com dois grupos controles, portadores de cardiomiopatia dilatada chagásica e isquêmica. O estudo encontrou 2,9 % (1/34) de sorologia positiva para o vírus da Hepatite C, sendo este paciente do grupo de cardiomiopatia dilatada idiopática. Um segundo estudo teve como objetivo pesquisar através de uma revisão sistemática da literatura a quantidade e qualidade dos trabalhos publicados sobre este assunto. Encontramos no total 62 trabalhos. Destes, após critério de seleção que incluíram os estudos de corte transversal ou caso controle, permaneceram 6 para a análise sistematizada. Para avaliar a qualidade destes últimos, utilizamos a padronização criada por Figueiredo e Tavares-Neto. Os estudos foram classificados de baixa qualidade e dois únicos que mostraram associação positiva foram publicados no Japão e em um mesmo serviço. Concluímos que na nossa população estudada não encontramos associação entre o VHC em pacientes com CMDI e na literatura encontramos poucos estudos de qualidade metodológica descrevendo esta associação, portanto não sendo possível estabelecer forte evidência científica da relação do HCV e a CDMI.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Cardiomiopatia Dilatada Idiopática; 2. Vírus da Hepatite C; 3. Miocardites Virais; 4. Insuficiência Cardíaca; 5. Miocardite Crônica Chagásica.

INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Dilatada Idiopática (CMDI), embora uma entidade clínica pouco definida, representa uma importante causa de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), principalmente nos países desenvolvidos⁽¹⁾. Dentre os fatores etiológicos que têm sido implicados na gênese da CMDI, a miocardite viral recebe importante destaque. Isto porque, o avanço contemporâneo em métodos diagnósticos tem permitido a identificação de vírus em locais antes desconsiderados como sítios de infecção viral, permitindo o esclarecimento da etiologia de diversas enfermidades antes categorizadas como idiopáticas⁽²⁾. A presença de altos títulos de anticorpos anti-virais e do genoma viral em miocárdio, demonstrados por técnicas de PCR (*Polimerase Chain Reaction*), são algumas das evidências da participação viral na patogênese de miocardites encontradas recentemente^(3,4).

O vírus da Hepatite tipo C (VHC), é a principal causa de hepatite crônica e, atualmente, o maior responsável por insuficiência hepática e indicação de transplante hepático em países desenvolvidos⁽⁵⁾. Estima-se que mais de 170 milhões de pessoas em todo o mundo e aproximadamente 2 milhões no Brasil estejam infectados pelo VHC^(6,7). No nordeste do Brasil, acredita-se que aproximadamente 1,5% da população esteja infectada por este vírus⁽⁸⁾. Embora o principal sítio de infecção e replicação viral seja o hepatócito, aproximadamente 70% dos pacientes com VHC têm no mínimo uma manifestação extra-hepática envolvendo articulações, pele e músculos. Anormalidades imunológicas são também freqüentemente observadas, incluindo crioglobulinas, anticorpos direcionados para núcleo e para o músculo liso⁽⁹⁾. Outras manifestações renais, hematológicas, dermatológicas e endócrinas começaram a surgir na literatura como possíveis associações à infecção pelo VHC⁽¹⁰⁾. Tudo isto, além de sugestivo, permite a suspeita da existência de outros sítios de infecção e produção viral que não o hepatócito. Esta hipótese gerou a busca ativa de material viral em diversos órgãos e sistemas.

Apesar dos indícios favoráveis à participação do VHC na gênese de cardiomiopatias, há dados na literatura contrários a esta hipótese, de modo que o papel etiológico do VHC na cardiomiopatia dilatada idiopática permanece controverso, justificando a realização de novas pesquisas visando o esclarecimento desta questão.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Cardiomiopatia Dilatada

As Cardiomiopatias são definidas como doenças do miocárdio associadas à alteração na função cardíaca. São classificadas em cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva e displasia arritmogênica do ventrículo direito⁽¹¹⁾. A Cardiomiopatia Dilatada Idiopática (CMDI) é uma síndrome caracterizada por aumento cardíaco uni ou biventricular, com disfunção contrátil, sintomas de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e risco de morte prematura^(12,13). Tendo sido relatada como a principal causa de cardiomiopatia dilatada, seguida de miocardite viral e doença arterial coronariana, com 46,5%, 12% e 11%, respectivamente no grupo estudado⁽¹⁴⁾. No Brasil, a CMDI é uma causa pouco frequente de ICC⁽¹⁵⁾. Trata-se de uma condição clínica controversa, sendo o seu diagnóstico feito, por exclusão, na ausência de outras causas detectáveis de cardiomiopatia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a CMDI encontra-se no grupo das cardiomiopatias dilatadas como

também no de patologias não classificadas, devido à ausência de definições precisas quanto a sua história natural⁽¹¹⁾. É uma importante causa de ICC nos países desenvolvidos, acometendo 25% de todos os pacientes portadores desta síndrome⁽¹⁶⁾.

2.1.1 Etiologia e Importância do Diagnóstico Etiológico

O avanço em métodos diagnósticos tem proporcionado o esclarecimento da etiologia de diversas enfermidades antes categorizadas como sem classificação ou idiopáticas. A importância de se estabelecer um diagnóstico preciso, mesmo no subgrupo de cardiomiopatias dilatadas foi demonstrada recentemente. Analisando-se pacientes submetidos à biópsia endocárdica, inicialmente considerados não classificados quanto à etiologia da ICC, foi evidenciado que a determinação do fator etiológico tem influência prognóstica e que subgrupos como cardiomiopatia periparto têm melhor sobrevida quando comparados aos casos considerados idiopáticos⁽¹⁷⁾.

Diversos fatores etiológicos têm sido implicados na gênese da CMDI: fatores genéticos, miocardite viral e outras agressões citotóxicas, alterações imunológicas e distúrbios metabólicos^(16,18).

2.1.2 Fatores Genéticos

A doença familiar tem sido descrita em 9% a 20% dos pacientes com CMDI, e a compreensão de sua patogênese pode facilitar a sua detecção precoce nestas pessoas podendo com isso melhorar a conduta terapêutica⁽¹⁹⁾. Apesar da importância para os pacientes da sua identificação

na fase inicial da doença, não existem critérios para definição da CMDI precocemente. Com o objetivo de determinar se é possível identificar a doença em sua fase precoce um estudo foi conduzido em familiares assintomáticos de pacientes com cardiomiopatia dilatada demonstrando que 29% apresentam alterações ecocardiográficas, e 27% destes progrediram para a doença sintomática, sugerindo que se deve, através de métodos não invasivos, avaliar o risco dos familiares evoluírem para cardiomiopatia dilatada (CMD)⁽¹⁹⁾.

Aproximadamente 20% dos casos de CMDI revelam evidências de alterações genéticas⁽²⁰⁾. São mutações em genes constituintes do aparelho contrátil do miócito, causando alterações protéicas na estrutura do citoesqueleto, nos canais iônicos, nas junções intercelulares e na matriz extracelular, além de alterações funcionais de enzimas constituintes da mitocôndria, responsáveis pelo metabolismo energético do miócito⁽¹⁸⁾.

Estas alterações ultraestruturais, geralmente de caráter herdado, refletem a importância das pesquisas sobre a história familiar de cardiomiopatias nos indivíduos com suspeita de CMDI.

2.1.3 Autoimunidade

A lesão miocárdica mediada pelo sistema imune tem sido estudada em processos de rejeição do coração transplantado, no curso de miocardite viral, na miocardite chagásica, na febre reumática e em outras

cardiomiopatias secundárias a enfermidades sistêmicas de caráter autoimune^(21,22).

Há descrições de alterações da imunidade humoral e celular em pacientes com CMDI⁽¹³⁾. Um grande número de anticorpos contra proteínas das células cardíacas foi identificado - anticorpos contra proteínas mitocondriais, proteínas responsáveis pela contração do miócito e receptores cardíacos do tipo beta. Alguns destes anticorpos possuem efeito direto na depressão miocárdica⁽²³⁾. Há três possíveis mecanismos propostos sobre a participação dos auto-anticorpos na fisiopatologia de casos de CMDI: iniciando a lesão cardíaca, induzindo a disfunção miocárdica e como marcador de autoimunidade⁽²³⁾.

Trabalhos relataram que o tratamento imunoterápico - imunoadsorção e subsequente substituição da imunoglobulina G, eliminando auto-anticorpos anti-receptores β -adrenérgicos circulantes, associado ao tratamento farmacológico convencional, ocasionaram melhora clínica e aumento da função contrátil em pacientes portadores de CMDI⁽²⁴⁾.

2.1.4 Apoptose

A apoptose também tem sido implicado na fisiopatologia da CMDI^(16,18,25,26). Inicialmente acreditava-se que a necrose celular fosse o único evento de dano ao tecido miocárdico e que a apoptose fosse um evento raro. Além da cardiomiopatia dilatada a apoptose tem uma significativa participação em outras situações clínicas e no substrato

anatomopatológico como: anormalidade na morfogênese pós-natal do sistema de condução do coração, displasia arritmogênica do ventrículo direito, anomalia de Uhl's, e bloqueio completo do coração⁽²⁷⁾. A análise de tecido miocárdico de pacientes com CMDI grave e de corações de pacientes com CMDI submetidos a transplante, evidenciou grande quantidade de miócitos em processo de apoptose⁽²⁸⁾. Modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, utilizando animais de laboratório, sugerem que a apoptose pode ser induzida por uma variedade de fenômenos agressivos, como isquemia e sobrecarga volêmica^(29,30) e também pode estar relacionada à passagem de um processo de miocardite aguda viral para um estágio de CMDI⁽³¹⁾. A substituição dos miócitos por tecido fibroso na inflamação crônica é um dos eventos responsáveis pelo remodelamento miocárdico e pela perda da função contrátil evidenciada em pacientes com esta enfermidade⁽³¹⁾.

Moléculas co-estimulatórias da superfamília receptor/ligante do fator de necrose tumoral tem importante papel na indução da apoptose, assim como na citotoxicidade mediada por células T. Essas moléculas co-estimulatórias, e as pertencentes à superfamília das imunoglobulinas, têm importante papel na lesão miocárdica decorrente da miocardite viral em murinos. Fas/FasL são as moléculas co-estimulatórias melhor caracterizadas, tendo sido demonstrada sua indução em miócitos na miocardite aguda em ratos infectados com Coxsackievírus B3, sugerindo papel crítico no desenvolvimento de lesão miocárdica maciça, através da ativação de células do infiltrado inflamatório⁽³²⁾.

2.1.5 Agentes Infecciosos

Trabalhos têm advogado hipótese de que uma parcela dos pacientes portadora de CMDI seria acometida por formas insidiosas de miocardite viral que, por mecanismos de inflamação crônica e autoimunidade, progredirão para dilatação ventricular e insuficiência cardíaca^(30,33). Os eventos possivelmente envolvidos na gênese da miocardite e dilatação por estes microorganismos serão discutidos posteriormente.

2.1.6 Miocardite Viral

Na miocardite a inflamação envolve os miócitos, interstício, elementos vasculares e pericárdio⁽³⁴⁾. A infecção, particularmente por agentes virais, é descrita como possível causa desencadeadora da imunopatogênese da dilatação ventricular em indivíduos e em animais com o diagnóstico prévio de cardiomiopatia dilatada idiopática. Os enterovírus, Coxsackievírus B₃ e B₄, são os mais amplamente relacionados com miocardite levando a CMDI⁽³⁵⁾.

Estima-se que 15 a 20% dos pacientes portadores de miocardite evoluam para cardiomiopatia dilatada⁽²⁾. Um estudo observou a presença da proteína de capsídeo VP1, um antígeno enteroviral, em pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada, com um padrão de detecção que pode se correlacionar com o estágio e a gravidade da doença⁽³⁾. Também foi evidenciado genoma de adenovírus no miocárdio de pacientes com disfunção ventricular esquerda de origem desconhecida⁽³⁶⁾. Estudo recente de biópsia endocárdica de indivíduos com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

detectou genoma viral do parvovírus B19 em 51,4% (126/245), revelando forte associação entre esse agente viral e CMDI⁽³⁷⁾. Esse mesmo estudo evidenciou também uma alta prevalência de infecção múltipla nos pacientes que apresentaram genoma viral à biópsia endocárdica (45/165) sugerindo que esta associação pode ter um papel na patogênese da CMDI muito mais freqüente que o suspeito até agora⁽³⁷⁾.

Bárbaro e colaboradores⁽³⁸⁾ desenvolveram estudo prospectivo, com acompanhamento clínico e ecocardiográfico em pacientes infectados pelo HIV positivos assintomáticos. O diagnóstico de CMD foi feito em 8% destes, a incidência foi influenciada pela extensão da imunodeficiência, caracterizada pela contagem das células CD4. Foi encontrada também miocardite em 83% dos pacientes com CMD, sugerindo uma ação direta do HIV na indução da miocardite e uma relação patogênica entre a miocardite e a CMD^(38,39). Este mesmo grupo de pesquisadores investigou e encontrou a expressão miocárdica de TNF- α e óxido nítrico induzível (NOi) elevadas em pacientes com CMD associada ao HIV. Estes autores concluem que, nos pacientes com CMD associado ao HIV, a infecção miocárdica pelo HIV, a interação com outros vírus cardiotrópicos, e o estado de imunodeficiência podem levar a piora da função miocárdica com piora do prognóstico⁽³⁸⁾.

Além da associação com CMDI, a infecção viral também está sendo relacionada à cardiomiopatia restritiva. Tschope e Kuhl *et al*, em estudo com indivíduos apresentando disfunção miocárdica sistólica, sem etiologia definida, mostraram uma forte associação com Parvovírus B19^(37,40).

2.1.7 Patogênese da Miocardite Viral

Evidências da participação viral na patogênese de miocardites, vêm da demonstração de altos títulos de anticorpos antivirais, de fragmentos protéicos ou do genoma viral no miocárdio de pacientes portadores, obtidos através de técnicas de PCR (*Polimerase Chain Reaction*)^(2,3,4).

Na miocardite, há desequilíbrio entre os linfócitos T "helper" (CD4) e os citotóxicos (CD8), com alteração dos antígenos de histocompatibilidade no tecido miocárdico, e presença de auto-anticorpos no soro e no miocárdio. Foram identificados anticorpos antimitocôndria, anti-DNA, anti-actina, anti-miosina, anti-aminina, anti-receptor adrenérgico, e anti-receptor colinérgico. A fisiopatologia envolve complexo processo caracterizado por três fases distintas: infecção de miócitos, produção de toxinas e citotoxicidade imunologicamente mediada⁽⁴¹⁾. Acredita-se que a progressão para dilatação e disfunção contrátil ocorra de maneira linear e que a miocardite clínica pode se manifestar em qualquer uma das três fases.

2.1.7.a Primeira Fase

A denominada fase viral é caracterizada pelo efeito citopático viral, que infecta os miócitos, além de uma resposta imunológica primária, mediada por células *natural killer* (NK). A ativação de macrófagos, principal célula produtora de citocinas pró-inflamatórias, ocorre já nesta fase inicial⁽⁴²⁾.

Sintomas de ICC e sinais clínicos de miocardite podem ocorrer nesta fase, associados a quadro clínico gripal, caracterizado por febre,

artralgia, mialgia e exames laboratoriais compatíveis com infecção viral, como linfocitose e marcadores de fase aguda da infecção. No entanto, a maioria dos pacientes permanece assintomática ou simplesmente apresenta uma síndrome gripal⁽³⁴⁾.

2.1.7.b Segunda Fase

A ativação macrofágica e linfocitária acarretará a produção de diversas citocinas, dentre elas $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 e IL-6 . A persistência do mecanismo de lesão é diretamente dependente destas citocinas e da ativação de clones de células autorreativos direcionados ao tecido miocárdico^(43,44).

2.1.7.c Terceira Fase

Caracterizada pela autoimunidade, consequência de ação imune específica, com a participação de linfócitos T, linfócitos B, autoanticorpos e citocinas, que não sofreram retroalimentação negativa após a deflagração inicial do processo de lesão miocárdica pelo vírus. A proliferação de células autorreativas e produção de anticorpos direcionados contra os miócitos são secundários à reação cruzada entre antígenos constituintes do agente infeccioso e proteínas presentes no miocárdio⁽⁴¹⁾.

A maioria dos pacientes se mantém em uma fase de latência, assintomáticos, mas a ativação sustentada do sistema imune causa destruições teciduais contínua, gerando necrose ou apoptose do miócito, que será substituído por fibroblastos, alterando toda a estrutura anatômica e

funcional do coração. Este mecanismo é conhecido como remodelamento miocárdico, primordial para a gênese da dilatação e disfunção ventricular presentes nos pacientes com ICC⁽⁴⁵⁾.

Acredita-se que este modelo fisiopatológico seja genérico para agente infeccioso com tropismo pelo miócito, e capaz de gerar autoreatividade tecidual persistente. Recentemente, alguns estudos lançaram a hipótese de que o Vírus da Hepatite C (VHC), um vírus reconhecidamente hepatotrópico, pudesse gerar um mecanismo de lesão tecidual à semelhança dos enterovírus e coxsackievírus, sabidamente associados a casos de miocardite^(46,47,48,49).

2.2 Vírus da Hepatite C

O vírus da Hepatite tipo C (VHC) é a principal causa de hepatite crônica em vários países⁽⁵⁾. Trata-se de um vírus da família *Flaviviridae*, descoberto em 1989⁽⁵⁰⁾. Seu genoma é constituído por um RNA de hélice única, que é traduzido em uma poliproteína, sendo posteriormente clivada em diferentes proteínas virais, estruturais e não-estruturais. Existem, até então, 6 genótipos conhecidos de VHC, com mais de 50 subtipos⁽⁵¹⁾.

A infecção pelo VHC é caracterizada pela sua tendência a cronificação numa elevada proporção de pacientes, persistindo no organismo de indivíduos infectados em aproximadamente 70 a 80% dos casos⁽⁵²⁾. Todavia, as altas taxas de persistência da infecção não refletem uma doença infecciosa aguda e agressiva, como observado em alguns casos de hepatite

por outros vírus, sendo o curso clínico desta enfermidade comumente de pouca manifestação clínica em indivíduos considerados imunologicamente competentes.

2.2.1 Epidemiologia

A hepatite pelo vírus C é a principal causa de hepatite crônica e, atualmente, o maior responsável por insuficiência hepática e indicação de transplante hepático em países desenvolvidos⁽⁵⁾. Mais de 80% dos pacientes infectados evoluem para doença crônica e destes, 20% desenvolvem cirrose hepática⁽⁵³⁾. Estima-se que aproximadamente 2 milhões de pessoas no Brasil e mais de 170 milhões em todo o mundo estejam infectados pelo VHC^(6,7).

A contaminação se dá basicamente por via parenteral, sendo os usuários de drogas injetáveis, receptores de sangue e hemoderivados, principalmente aqueles que foram transfundidos antes da década de 90, renais crônicos em hemodiálise, trabalhadores da área de saúde e usuários de *pearcing*s e tatuagens, indivíduos de maior risco para adquirir a infecção⁽¹⁰⁾.

2.2.2 Manifestações Extra-Hepáticas

O principal sítio de infecção e replicação viral é o hepatócito. Em 1990, foi descrita a primeira associação entre infecção pelo VHC e doença extra-hepática, a crioglobulinemia mista, doença policlonal dos linfócitos B, caracterizada pela produção exacerbada de IgM e IgG, que se precipitam sob a forma de imunocomplexos nos tecidos, principalmente o renal. Desde

então, outras manifestações renais, hematológicas, dermatológicas e endócrinas começaram a surgir na literatura como possíveis associações à infecção viral⁽¹⁰⁾ (Tabela 1). Aproximadamente 70% dos pacientes com VHC têm no mínimo uma manifestação extra-hepática envolvendo primariamente articulações, pele e músculos. Anormalidades imunológicas são freqüentemente observadas, incluindo crioglobulinas, anticorpo anti-núcleo e anti-músculo liso⁽⁹⁾. Os fatores de risco mais associados às manifestações extra-hepáticas foram: sexo feminino, idade avançada e extensa fibrose hepática⁽⁵⁴⁾.

Tabela 1. Doenças Associadas à infecção crônica pelo VHC

| HEMATOLÓGICAS | DERMATOLÓGICAS |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Crioglobulinemia mista • Linfoma • Aplasia medular • Anemia hemolítica auto-imune • Púrpura trombocitopênica | <ul style="list-style-type: none"> • Porfiria cutânea tarda • Líquen plano • Xerostomia |
| IMUNOLÓGICAS | RENAIS |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sjögren • Artrite Reumatóide • Vasculites (pan) | <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefrite Membranosa • GN Membranoproliferativa |
| OUTRAS | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tiroidite autoimune • Xeroftalmia | |

A infecção de células do tecido hematopoético, CD34⁺, da medula óssea de pacientes com infecção crônica pelo VHC e a replicação viral, demonstrada pela presença de cadeias de hélices negativas de RNA viral nestas células, sugerem que há outros sítios de replicação viral que não o

hepatócito. Este tropismo por células do sangue poderia justificar a relativa frequência de doenças hematológicas associadas ao VHC⁽⁵⁴⁾.

2.3 Vírus da Hepatite C como Possível Causa de Cardiomiopatia Dilatada

2.3.1 Vírus da Hepatite C e o Miocárdio

Como descrito anteriormente, o miocárdio é alvo de infecção por diversos microorganismos, inclusive uma ampla variedade de vírus. A hipótese de que outros sítios teciduais seriam alvo da infecção e replicação ativa pelo VHC, ocasionando doenças associadas e também se comportando como reservatório imunológico para o vírus, gerou a busca ativa de material viral em diversos órgãos e sistemas. O primeiro trabalho que analisou a presença do RNA viral no miocárdio de pacientes com cardiomiopatia dilatada foi publicado em 1995, no Japão que, ao buscar uma correlação entre infecção viral e o eventual desenvolvimento de cardiomiopatia, observou que 6/36 (16,6%) pacientes com cardiomiopatia dilatada estavam infectados pelo VHC, enquanto que este vírus se encontrava presente no soro de apenas 1 dos 40 (2,5%, $p < 0,05$) pacientes pertencentes ao grupo controle, constituído por pacientes com cardiomiopatia isquêmica⁽⁴⁶⁾.

Este mesmo grupo de pesquisadores avaliou a prevalência de VHC na miocardite, na cardiomiopatia hipertrófica e na CMDI, utilizando tecido miocárdico proveniente de material de autópsia coletado retrospectivamente. De 61 corações analisados, foi detectado o RNA viral em 21,3%. Utilizou-se como controle, pacientes que haviam falecido por infarto do miocárdio e

doenças não-cardíacas. Em ambos os grupos não foram encontrados materiais virais. A frequência de infecção pelo VHC foi superior nos pacientes com miocardite, comparado aos pacientes com CMDI, 33,3% e 11,5%, respectivamente⁽⁴⁷⁾.

O estudo realizado por Okabe *et al*, novamente no Japão, analisou material proveniente de necrópsia de três pacientes cuja *causa mortis* fora insuficiência cardíaca aguda devido à miocardite crônica ativa. Foi observado, através de PCR, a presença do genoma viral em todos os casos, sendo evidenciada cadeia negativa de RNA viral no miocárdio de dois pacientes⁽⁴⁸⁾. A presença de cadeias negativas, evidenciada nestes dois estudos, sugere que o VHC possa estar se replicando ativamente em tecido miocárdico^(46,48).

Apesar dos indícios favoráveis à participação do VHC na gênese de cardiomiopatias e miocardite, há dados na literatura contrários a esta hipótese.

Pesquisadores defendem a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos dados apresentados pela possibilidade de falsos positivos na técnica de PCR nestes estudos, e também pela detecção do RNA do VHC pode estar relacionado a linfócitos infectados ativamente infiltrando o miocárdio no processo de miocardite e não à infecção direta dos miócitos, pois já foi documentada a infecção de linfócitos em pacientes com hepatite C crônica⁽⁵⁴⁾.

Além disso, existe a possibilidade de falsos negativos quando se utiliza tecido parafinado, por conta da degradação dos ácidos nucléicos pela parafina^(3,36,55). Todavia, Matsumori *et al*, através da ampliação do gene da β -actina, nos 61 pacientes estudados, mostraram ser esta uma técnica de fácil realização e com acurácia diagnóstica satisfatória⁽⁴⁷⁾.

Em 1998, Conte *et al*⁽⁵⁵⁾ em estudo do tipo corte transversal analisaram, em dois grupos de pacientes distintos, a possível associação entre VHC e CMDI. Foram investigados em 102 pacientes consecutivos com infecção crônica por VHC, virgens de tratamento com Interferon alfa, pesquisou-se achados clínicos ou subclínicos, por exames complementares, de cardiomiopatia dilatada e em 55 pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, a presença de marcadores de infecção pelo VHC. Este estudo não demonstrou uma frequência maior de VHC no grupo de CMDI, nem de disfunção miocárdica nos pacientes infectados pelo VHC⁽⁵⁵⁾.

Neste mesmo ano, Grumbach *et al*⁽⁵⁶⁾, na Alemanha, pesquisaram a prevalência de VHC em pacientes com miocardite e CMD, comparando a pacientes com doenças cardíacas não inflamatórias (grupo controle). O anti-VHC estava presente em 1,6% dos pacientes com CMD, em nenhum portador de miocardite, e em 6,1% do grupo controle. O RNA do VHC foi detectado em 1,6% do grupo de CMD, em nenhum com miocardite, e no grupo controle em 4,0%. Esses achados sugerem a ausência de um papel importante do VHC como agente causal para miocardite e CMD⁽⁵⁶⁾.

Em 2000, Fujioka *et al*⁽⁵⁷⁾ publicaram estudo com objetivo de avaliar a etiologia viral da cardiomiopatia dilatada idiopática. Foram estudadas amostras do miocárdio de 26 pacientes com CMDI obtidas através da ventriculectomia esquerda parcial (técnica descrita por Batista), e utilizaram como grupo controle amostras de VE de 21 pacientes normais que foram a óbito por causas não cardíacas. Realizou-se detecção da cadeia-específica de RNA do enterovírus para diferenciar entre replicação ativa e persistência latente, e análise seqüencial por PCR para caracterizar os genomas dos enterovírus. Foi também estudada a detecção de outros vírus potencialmente cardiotrópicos. Os resultados dos genomas virais foram comparados aos desfechos clínicos 01 ano após cirurgia, para se determinar a relação dos achados com o prognóstico precoce dos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática após ventriculectomia esquerda parcial. RNA de enterovírus foi detectado em 09/26 (35%) pacientes, uma incidência relativamente alta quando comparada a amostras de biópsia endocárdica em outros estudos. Uma alta frequência de detecção de RNA viral enfatiza a importância dos enterovírus como agentes etiológicos desta doença. Foi demonstrado neste trabalho que os vírus detectados no coração com CMDI foram coxsackie B, como coxsackie B3 e B4. Os vírus VHC, Influenza, da Caxumba, Adenovírus, CMV, Herpes Simplex, Varicella-zoster e Epstein-Barr não foram detectados. Nenhum genoma viral foi demonstrado nas amostras controle.

Estudando-se a cadeia negativa do RNA como indicador de replicação ativa de RNA viral, foram obtidos em 78% indicando que os enterovírus replicam ativamente no miocárdio em proporção significativa dos CMDI em fase terminal. Os pacientes com positividade para o RNA viral, principalmente que tiveram indicação de replicação ativa, tiveram aumento na mortalidade comparado com os negativos para RNA enteroviral, podendo este achado ser um marcador de pior prognóstico após ventriculectomia esquerda parcial ou mesmo fazendo parte da história natural da doença⁽⁵⁷⁾.

Portanto, os dados da literatura evidenciam uma associação entre infecção viral, desenvolvimento de miocardite clínica e subclínica e progressão para cardiomiopatia dilatada. Contudo o papel etiológico do VHC na cardiomiopatia dilatada idiopática permanece controverso, justificando a realização de novas pesquisas para esclarecer esta questão, e investigar a possibilidade de fatores regionais estarem influenciando esta associação.

JUSTIFICATIVAS

Baseiam-se nas hipóteses de que a infecção viral no miocárdio evolua para um processo crônico persistente, levando ao estágio final de cardiomiopatia dilatada. A indeterminação da causa deste estado patológico pode levar a uma classificação errônea como idiopática. A persistência do genoma viral no miocárdio de pacientes com CMD pode acarretar implicação no prognóstico e na terapêutica, necessitando, portanto, sempre ser investigada. O VHC além de causar lesão hepática está comprovadamente associado a manifestações extra-hepáticas, porém não está estabelecida a existência de um tropismo para as células miocárdicas que poderia causar miocardite, acarretando CMD. Existem poucos trabalhos na literatura que pesquisaram este assunto e nenhum até o momento no Brasil.

Enquanto o papel etiológico do VHC na CMD não estiver definido, estudos com estes objetivos são necessários para melhor esclarecimento desta situação.

CASUÍSTICA MATERIAIS E OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Avaliar a freqüência da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática de um centro de referência em Cardiologia de Salvador-BA.

4.2 População Estudada

4.2 Objetivos Secundários

- Avaliar as características clínico-epidemiológicas dos casos de portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática associada com a infecção pelo VHC.
- Realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar de forma crítica a qualidade e os resultados dos trabalhos publicados que investigaram a associação do VHC com a cardiomiopatia dilatada idiopática.

CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de prevalência do VHC em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática.

5.2 População Estudada

Estudo realizado entre os pacientes atendidos no ambulatório de Cardiomiopatia e Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Salvador, Bahia, Brasil. Este ambulatório funciona há seis anos e tem uma demanda de atendimento mensal de duzentos e quarenta pacientes. No

banco de dados são catalogados os dados demográficos, clínicos e os exames complementares.

Após a avaliação destes dados, identificamos a mais provável etiologia da cardiomiopatia e acompanhamos para determinar a curva de sobrevida. Cerca de 50 pacientes com insuficiência cardíaca são atendidos

semanalmente, em um espaço físico de doze salas. O atendimento é feito por acadêmicos de medicina e residentes de cardiologia, supervisionados por preceptores com experiência nesta área. A equipe é composta por uma enfermeira e uma auxiliar de enfermagem, uma nutricionista e quatro estudantes de nutrição.

No período de janeiro de 2002 a julho de 2004 selecionamos todos os pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática do ambulatório através de busca ativa, utilizando os critérios de inclusão e exclusão definidos abaixo, constituindo o grupo I. Concomitante, selecionamos pacientes para dois grupos controles: o grupo II foi formado por pacientes com cardiomiopatia isquêmica, selecionando-se os indivíduos atendidos no ambulatório com ou sem história clínica de angina pectoris e/ou infarto agudo do miocárdio, porém com estudo angiográfico coronariano demonstrando lesões obstrutivas acima ou iguais a 50%; por fim, os pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada de etiologia chagásica foram selecionados para o grupo III, sendo identificados pela sorologia positiva para Chagas através de Imunofluorescência ou ELISA.

5.3 Critérios de Inclusão para CMDI

Foram incluídos todos os pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e ecocardiográfico de cardiomiopatia dilatada idiopática, caracterizada pela presença de cardiomiopatia dilatada sem uma causa etiológica específica.

5.4 Critérios de Exclusão para CMDI

Foram excluídos os pacientes que apresentassem as seguintes situações clínicas, relacionadas com causa de CMDI:

- História de alcoolismo definido por consumo diário de álcool ≥ 60 gramas por dia, durante um período de cinco anos ou mais para ambos os sexos.
- Passado de cardiopatia isquêmica, evidenciado por história clínica de dor torácica típica, evento coronariano prévio, cintilografia miocárdica e/ou estudo angiográfico que apresentasse obstruções coronarianas $> 50\%$, independente da presença de sintomas.
- Diagnóstico, atual ou prévio, de Hipertensão Arterial Sistêmica estágios II ou III, segundo a classificação proposta pelo VI *Joint International Comitee*.
- Ter feito tratamento quimioterápico.
- Sorologia positiva para doença de Chagas, seja ELISA ou imunofluorescência.

5.5 Definição dos Grupos de Comparação

O grupo isquêmico (ou grupo II) foi formado pelos pacientes portadores de Cardiomiopatia Isquêmica diagnosticada pela presença de obstruções acima de 50% em angiografia coronariana, na presença ou ausência de sintomas.

O grupo chagásico (ou grupo III) foi formado por pacientes portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica diagnosticada pela presença de positividade sorológica pelo método ELISA ou de Imunofluorescência.

5.6 Avaliação Clínica

Durante a busca ativa dos pacientes no ambulatório, todos foram avaliados por meio de uma ficha padrão contendo itens para uma avaliação clínica completa – questionário e exame físico (ANEXO III). Entre os itens presentes nesta ficha, destacam-se:

- Sexo
- Idade
- Grupo racial
- Ocupação
- Estado civil
- Tipo de moradia
- Passado ou história familiar de hepatite
- Passado de vacinação contra hepatite B
- Passado de extração dentária
- Relato de uso de drogas endovenosas e compartilhamento de seringas
- Passado de hemotransusão
- Passado de doenças sexualmente transmissíveis
- Relato de uso de preservativos
- Passado de realização de procedimentos cirúrgicos ou invasivos (cateterismo cardíaco, endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou biópsia)
- História de alcoolismo
- Sintomas referidos atualmente
- Classe funcional de acordo com a NYHA
 - I – assintomático
 - II – sintomático aos esforços extra-habituais
 - III – sintomático aos esforços habituais
 - IV - sintomático em repouso

- Etiologia da cardiomiopatia – definida nos critérios de exclusão
- Tempo dos sintomas cardiovasculares
- Medicações em uso
- Exame físico geral e segmentar com destaque aos sinais de doença hepática (aguda e crônica) e insuficiência cardíaca

5.7 Avaliação Laboratorial

➤ Sorologia para VHC

Foram utilizados dois métodos para investigação da infecção pelo VHC: análise sorológica e pesquisa do RNA viral (nos casos de sorologia positiva). Ambos foram realizados no laboratório de virologia do 6º andar do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES). A determinação da presença de anticorpos contra o vírus da hepatite C (HCV) no soro das foi feita utilizando-se técnica comercial de ELISA (HBK 425 Hemobio HCV, EMBRABIO SA, São Paulo, Brazil). Para os soropositivos, foi feita a confirmação com técnica comercial de imunoblot (INNO-LIA™ HCV Ab III, INNOGENETICS N.V., Ghent, Bélgica).

As amostras de sangue dos pacientes foram coletadas, após consentimento formal. Em seguida, o sangue coletado foi centrifugado para separação do soro, congelado e armazenado em recipiente adequado a uma temperatura de -80°C até a época de dosagem sorológica, com anticorpos anti-VHC, e análise qualitativa para a presença de RNA do VHC nos casos de sorologia positiva.

➤ **Sorologia para Chagas**

Todos os pacientes portadores de CMD, antes de serem classificados como portadores de CMDI, foram submetidos à sorologia para detecção de doença de Chagas, por ELISA ou imunofluorescência. Os pacientes do grupo chagásico, além de uma história epidemiológica positiva para a doença, tiveram seus diagnósticos confirmados por meio de sorologia, utilizando-se os mesmos métodos acima citados.

5.8 Avaliação Ecodopplercardiográfica

Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao exame ecocardiográfico. Foi utilizado Ecocardiógrafo Hewlett Packard, modelo Sonos 5500, com sonda transtorácica setorial de 2,5 MHz. Os diâmetros diastólico final (Ddf) e sistólico final (Dsf) foram medidos com utilização do modo M, no corte transversal do ventrículo esquerdo, da qual estimamos a Fração de encurtamento (fração encurtamento = $Ddf - Dsf / Ddf \times 100$). Para estimativa do volume diastólico final (Vdf) e do volume sistólico final (Vsf) foi utilizada a fórmula Teichholz ($Vdf = (7/2.4 + Ddf) \times Ddf^3$; $Vsf = (7/2.4 + Dsf) \times Dsf^3$ e em seguida foi estimada a fração de ejeção = $Vdf - Vsf / Vdf$). Uma outra fórmula para estimativa da fração de ejeção através do ecocardiograma bidimensional foi utilizada considerado o Volume = $5/6 A \times L$ (A = área da cavidade interna do VE e L = diâmetro que se estende do anel mitral ao ápice do VE). Todas estas fórmulas são utilizadas na prática ecocardiográfica, estando respaldadas por vários trabalhos na literatura médica^(55,58,59,60).

5.9 Análise Estatística

Os pacientes que participaram desse estudo foram provenientes do ambulatório de Miocardiopatias e Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, centro de especializado no tratamento desta patologia no estado da Bahia. Todos os pacientes atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos no protocolo.

Nos casos das variáveis contínuas, medidas descritivas foram calculadas para sumarização das mesmas. Para as variáveis categóricas, o percentual de cada categoria foi utilizado como medida de sumarização.

Na análise inferencial, testes de Qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para comparar proporções e ANOVA e Kruskal-Wallis para analisar médias de variáveis contínuas entre os grupos, conforme o tipo de distribuição apresentado pela variável.

Todas as análises foram feitas pelo programa SPSS (Statistical Package of Social Sciences) versão 9.0. Todos os testes de hipóteses foram bicaudais com um valor de p menor que 0,05 indicando significância estatística.

5.9.1 Hipótese

H_0 – O VHC não está associado à presença de cardiomiopatia dilatada idiopática.

H_1 – O VHC está associado à presença de cardiomiopatia dilatada idiopática

5.10 Aspectos Éticos

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, em 20 de março de 2002, Salvador, Bahia. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO II) seguiu as normas da Resolução nº 196, do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de Outubro de 1996. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o TCLE e receberam uma cópia do mesmo.

RESULTADOS DO ESTUDO DE PREVALÊNCIA DO VHC EM PACIENTES COM CMDI

Foram estudados 105 pacientes, sendo 34 com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada idiopática – o que constitui todos os pacientes portadores de CMDI do ambulatório, 32 com cardiomiopatia isquêmica e 39 com cardiomiopatia chagásica.

A faixa etária variou entre 20 e 77 anos de idade (Figura 1).

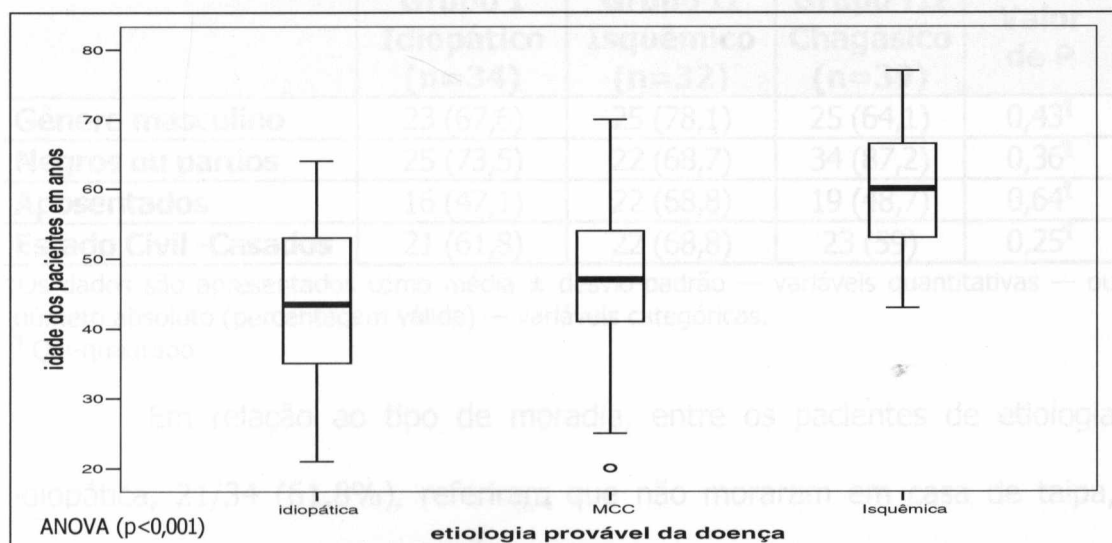


Figura 1. Distribuição da idade dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca segundo etiologias.

O gênero masculino foi mais freqüente que o feminino (Tabela 2).

Entre os pacientes do grupo de etiologia idiopática 25/34 (73,5%) eram negros ou pardos, enquanto no grupo isquêmico e no com chagas eram 22/32 (68,7%) e 34/39 (87,2%), respectivamente (Tabela 2).

Em relação à ocupação, 47,1% (16/34) dos pacientes com CMDI eram aposentados, enquanto na população de etiologia isquêmica e na de chagas isto correspondia a 68,8% (22/32) e 48,7% (19/39), respectivamente (Tabela 2).

Quanto ao estado civil, 61,8% (21/34) dos pacientes de etiologia idiopática era constituída de pacientes casados, não havendo diferença entre a população de etiologia isquêmica e chagásica, 22/32 (68,8%) e 23/39 (59%), respectivamente ($P=0,25$) (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas em termos absolutos e relativos dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias.

| | Grupo I Idiopático (n=34) | Grupo II Isquêmico (n=32) | Grupo III Chagásico (n=39) | Valor de P |
|------------------------------|--|--|---|-----------------------|
| Gênero masculino | 23 (67,6) | 25 (78,1) | 25 (64,1) | 0,43 [†] |
| Negros ou pardos | 25 (73,5) | 22 (68,7) | 34 (87,2) | 0,36 [†] |
| Aposentados | 16 (47,1) | 22 (68,8) | 19 (48,7) | 0,64 [†] |
| Estado Civil -Casados | 21 (61,8) | 22 (68,8) | 23 (59) | 0,25 [†] |

†Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão — variáveis quantitativas — ou número absoluto (percentagem válida) — variáveis categóricas.

[†] Qui-quadrado

Em relação ao tipo de moradia, entre os pacientes de etiologia idiopática, 21/34 (61,8%), referiram que não moraram em casa de taipa, assim como 20/32 (62,5%) dos de etiologia isquêmica, enquanto que 21/39 (53,8%) dos pacientes de etiologia chagásica referiram que sim.

Referente ao passado de hepatite, 2/34 (5,8%) dos pacientes com CMD de etiologia idiopática, 1/32 (3,1%) daqueles com etiologia isquêmica e 3/39 (7,7%) de etiologia chagásica referiram antecedentes de hepatite (Tabela 3).

Quanto ao passado de extração dentária, 27/34 (79,4%), 25/32 (78,1%) e 31/39 (79,5%) respectivamente nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico referiram antecedentes deste tratamento (Tabela 3).

Quanto ao uso de seringa compartilhada ou de vidro, 6/34 no grupo idiopático (17,6%), 8/32 no grupo isquêmico (25%) e 6/39 no grupo de chagas (15,4%) afirmaram ter compartilhado seringas ou usado seringas de vidro no passado (Tabela 3).

Passado de hemotransusão foi positivo em 1/34 (2,9%), 11/32 (34,4%) e 4/39 (10,3) dos pacientes nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico, respectivamente ($p=0,05$) (Tabela 3).

Em relação à frequência de passado de doenças sexualmente transmissíveis (DST), a resposta foi positiva 9/34 (27,3%), 11/32 (34,4) e 9/39 (23,1 %) dos pacientes nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico, respectivamente , respectivamente (Tabela 3).

O uso regular de preservativo foi afirmado por 14/34 (41,2%), 7/32 (21,9%), e 12/39 (30,8%) dos pacientes nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Características de exposição ao Vírus C da Hepatite em número absoluto (percentual) dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias.

| | Grupo I Idiopático (n=34) | Grupo II Isquêmico (n=32) | Grupo III Chagásico (n=39) | Valor de P* |
|---|--|--|---|------------------------|
| Passado de Hepatite | 2 (5,8) | 1 (3,1) | 3 (7,7) | 0,85 |
| Extração Dentária | 27 (79,4) | 25 (78,1) | 31 (79,5) | 0,98 |
| Uso de Seringa Compartilhada ou de vidro | 6 (17,6) | 8 (25) | 6 (15,4) | 0,31 |
| Uso de Drogas EV | 0 | 0 | 0 | --- |
| Hemotransfusões | 1 (2,9) | 11 (34,4) | 4 (10,3) | 0,05 |
| Uso de preservativo | 14 (41,2) | 7 (21,9) | 12 (30,8) | 0,51 |
| Doença Hepática Família | 9 (26,5) | 5 (15,6) | 12 (30,8) | 0,34 |
| DST | 9 (27,3) | 11 (34,4) | 9 (23,1) | 0,57 |
| Trabalhou em Serviço de Saúde | 4 (11,8) | 3 (9,4) | 6 (15,4) | 0,74 |
| Procedimento Cirúrgico | 18 (52,9) | 22 (68,8) | 20 (51,3) | 0,28 |
| Procedimento Invasivo | 19 (55,9) | 32 (100) | 21 (53,8) | 0,0001 |

* Teste do Qui-quadrado.

Todos os pacientes dos três grupos responderam que nunca fizeram uso de drogas endovenosas.

Pacientes que relataram que havia casos de doença hepática na família, foram 9 (26,5%), 5 (15,6%) e 12 (30,8%) nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico, respectivamente (Tabela 3).

Poucos indivíduos trabalharam em algum serviço de saúde, 4/34 (11,8%), 3/32 (9,4%) e 6/39 (15,4%) nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico, respectivamente (Tabela 3).

Quanto à realização de procedimentos cirúrgicos, os pacientes afirmaram que já foram submetidos a algum tipo de cirurgia: 18/34 (52,9%)

dos idiopáticos, 22/32 (68,8%) dos isquêmicos e 20/39 (51,3%) dos chagásicos (Tabela 3).

Quanto à realização de procedimento invasivo (cateterismo cardíaco, endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou biópsia), todos os pacientes do grupo isquêmico realizaram algum tipo de procedimento, assim como 19/34 (55,9%) dos pacientes do grupo idiopático e 21/39 (53,8%) do grupo chagásico (Tabela 3).

Quanto à classe funcional (CF), houve predominância da classe I e II nos três grupos. Doze pacientes (35,3%) em CF I e 14 pacientes (41,2%) em CF II no grupo idiopático. Onze pacientes (34,4%) em CF I e 14 pacientes (43,8%) em CF II no grupo isquêmico. No grupo de pacientes chagásicos, 18 pacientes (46,2%) estavam em CF I e 10 pacientes (25,6%) em CF II no grupo chagas (Tabela 4).

Tabela 4. Classe Funcional dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias, segundo NYHA.

| Classe Funcional | Grupo I Idiopático (n=34) | Grupo II Isquêmico (n=32) | Grupo III Chagásico (n=39) |
|-------------------------|--|--|---|
| I | 12 (35,3%) | 11 (34,4%) | 18 (46,2%) |
| II | 14 (41,2%) | 14 (43,8%) | 10 (25,6%) |
| III | 4 (11,8%) | 5 (15,6%) | 9 (23,1%) |
| IV | 4 (11,8%) | 2 (6,3%) | 2 (5,1%) |

Em relação ao tempo de sintomas cardiovasculares (dispnéia aos esforços e edema de membros inferiores), o grupo de cardiomiopatia idiopática apresentou média de 2,5 \pm 2,6 anos, o grupo isquêmico média de

3,1 ± 3,9 anos e o grupo de etiologia chagásica tempo médio de 6,0 ± 5,8 anos (p=0,02) (Tabela 5).

Tabela 5. Tempo de doença cardiovascular em diferentes etiologias, em anos.

| Grupo I Idiopático (n=34) | Grupo II Isquêmico (n=32) | Grupo III Chagásico (n=39) | Valor de P* |
|--|--|---|--------------------|
| 2,5 ± 2,6 | 3,1 ± 3,9 | 6,0 ± 5,8 | 0,02 |

* Kruskal-Wallis H.

Os dados ecocardiográficos mostraram que a fração de ejeção (FE) média do ventrículo esquerdo pelo método Simpson foi de 22% (± 9,9) no grupo idiopático, de 24,9% (±10,2) no grupo isquêmico e de 23,9 % (± 9,5) no grupo chagásico (P=0,51) (Tabela 6).

Tabela 6. Dados ecocardiográficos dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca de diferentes etiologias (idiopático, isquêmico e chagásico).

| | Grupo I Idiopático | Grupo II Isquêmico | Grupo III Chagásico | Valor de P |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| FE Simpson %*† | 22,0 ± 9,9 | 24,9 ± 10,2 | 23,9 ± 9,5 | 0,51 |
| Alteração Segmentar | 0% | 29 (90,6%) | 10 (25,6%) | 0,0001 |

† Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão — variáveis quantitativas; ou número absoluto (percentagem válida) — variáveis categóricas.

* FE Simpson: Fração de Ejeção pelo método Simpson.

As alterações na cinética segmentar do ventrículo esquerdo foram observadas em 29/32 (90,6%) dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica e em 10/39 (25,6%) dos pacientes chagásicos. Em nenhum paciente do grupo idiopático houve tal alteração (p=0,0001) (Tabela 6).

Quanto à sorologia anti VHC, apenas 1/34 (2,9 %) apresentou resultado positivo, sendo este paciente do grupo idiopático.

O paciente que apresentou sorologia Anti VHC positiva era do sexo masculino, tinha 45 anos, era casado e de cor branca, estava em CF I/IV NYHA, apresentou FE pelo método Simpson de 12 %, FEE de 13,04%, com DDF 69mm, DSF 60mm, com comprometimento severo do ventrículo esquerdo e padrão diastólico do tipo restritivo. Não tinha nenhum fator de risco para o VHC. Este paciente era portador do genótipo 1, o mais prevalente em nosso meio (70% dos casos de hepatite C)⁽⁸⁾.

No período que finalizamos a coleta dos dados para esta tese, existiam oitocentos e sessenta e cinco pacientes cadastrados em um banco de dados, que é atualizado a cada retorno dos pacientes ao ambulatório.

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA – RELAÇÃO ENTRE O VHC E PACIENTES COM CMDI

7.1 Materiais e Métodos

Nesta Revisão Sistemática da Literatura realizamos a busca de dados nas principais bases eletrônicas em Medicina (MEDLINE, LILACS, EMBASE e THE COCHRANE LIBRARY), uma vez que o uso de base única não revela a sensibilidade e precisão da pesquisa e não nos dá importância e seriedade junto à comunidade científica^(61,62).

Nas consultas às quatro bases de dados, as referências foram selecionadas a partir das seguintes palavras-chaves e estratégias de buscas: (*Myocardial Diseases OR cardiomyopath* OR myocarditis**) AND (*Hepatitis C OR VHC OR HCV*).

7.1.1 Critérios de Inclusão dos Artigos

No processo de seleção foram observados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos seccionais de prevalência e/ou estudos de caso da infecção por HCV em pacientes com diagnóstico de CMDI comprovada.
- Trabalhos escritos em inglês, espanhol ou português.

7.1.2 Critérios de Exclusão dos Artigos

- Não foram incluídos os trabalhos de revisão de literatura.

Foram excluídos os trabalhos que incluíssem pacientes CMDI com:

- Passado de cardiopatia isquêmica, evidenciado por história clínica de dor torácica típica, evento coronariano prévio, cintilografia miocárdica e/ou estudo angiográfico;
- Diagnóstico, atual ou prévio, de hipertensão arterial sistêmica estágios II ou III, segundo a classificação proposta pelo VI *Joint International Comitee*;
- Passado de neoplasia e que tenham feito tratamento quimioterápico;
- Sorologia positiva para doença de Chagas.

7.1.3 Metodologia da Sistematização

As informações de cada artigo foram sistematizadas de acordo com os seguintes tópicos:

- Identificação do estudo: autor(es), revista, ano da publicação, país de origem;
- Tipo de estudo: se seccional de prevalência não randomizado, caso-controle, ou coorte; se dividido ou não em grupos de comparação;
- Características dos pacientes: gênero, idade, casuística, presença ou não de Diabetes Melitus, história de alcoolismo, passado ou não de cardiopatia isquêmica, neoplasia ou tratamento quimioterápico, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, ou sorologia positiva para Chagas.

Cada artigo selecionado serviu para o preenchimento de um questionário previamente elaborado, sendo qualificado de acordo com os critérios de Figueiredo & Tavares-Neto⁽⁶³⁾, através da análise das variáveis estudadas em: classe A: 100% das variáveis; classe B: de 91% a 99% das variáveis; classe C: de 71% a 90%; classe D: de 51% a 70% das variáveis; classe E: 50% ou menos das variáveis pesquisadas. Estes critérios dizem respeito à quantidade e qualidade das informações registradas em cada artigo.

7.1.4 Análise Estatística

Os dados foram armazenados e processados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Chicago - IL, versão 9.0, 1998).

7.2 Resultados da Revisão Sistemática

Foram encontrados 62 trabalhos nas bases de dados eletrônicas estudadas (22 EMBASE; 40 PUBMED; 0 LILACS; 0 COCHRANE), sendo selecionados seis artigos. Dos artigos selecionados a casuística variou de 62 a 245 pacientes e o ano dos estudos de 1995 a 2005 (Tabela 7).

Tabela 7. Trabalhos sistematizados, casuística, subgrupos e tipos de estudo.

| Autores, ano | Casuística | Nº de Grupos | Subgrupos* | Tipo de estudo |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------|---|---|
| Matsumori <i>et al</i>, 1995 | 76 | 2 | 36 com CMD 40 com DAC | Caso controle |
| Grumbach <i>et al</i>, 1998 | 122 | 3 | 61 com CMD 12 com Miocardite 49 com DAC | Caso controle |
| Dalekos <i>et al</i>, 1998 | 157 | 2 | 55 com CMDI 102 com VHC | Corte transversal Coorte prospectiva |
| Matsumori <i>et al</i>, 2000 | 106 | 5 | 50 com CMD 42 com CMH 14 com Miocardite 35 com CPI 20 com DNC | Caso controle |
| Fujioka <i>et al</i>, 2000 | 62 | 2 | 26 com CMDI 36 com DNC | Caso controle |
| Kühl <i>et al</i>, 2005 | 245 | 1 | 245 com CMDI | Corte transversal |

* CMD - Cardiomiocardiopatia Dilatada; CMDI – Cardiomiocardiopatia Dilatada Idiopática; DAC – Doença Arterial Coronariana; VHC – Vírus da Hepatite C; CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica; CPI – Cardiopatia Isquêmica; DNC – Doenças Não Cardíacas.

Cinco trabalhos dividem seus pacientes em dois grandes grupos, com e sem cardiomiopatia dilatada, e quatro descartam a cardiopatia isquêmica como causa da cardiomiopatia. Apenas um trabalho avaliou a prevalência de CMDI numa coorte de pacientes com comprovada infecção pelo VHC⁽⁵⁸⁾, em todos os outros o processo de investigação se dava de modo inverso. Quatro dos seis trabalhos definem-se como estudos de caso-controle, havendo também

a existência de dois estudos de corte transversal, sendo um destes também prospectivo de acompanhamento de pacientes infectados pelo VHC (Tabela 7).

A idade dos pacientes nos estudos variou de 31 a 75 anos, sendo o gênero mais prevalente o masculino. Apenas um estudo foi realizado com base em corações de pacientes previamente autopsiados⁽⁴⁹⁾ (Tabelas 7 e 8).

Tabela 8. Gênero, média de idade e tempo de hospitalização.

| Autores | Idade (anos) | Masculino n (%) | Feminino N (%) |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Matsumori <i>et al</i>, 1995 | 46,5 ± 15,8 | 49 (64,4) | 27 (35,6) |
| Grumbach <i>et al</i>, 1998 | 48 ± 14 | 89 (72,9) | 34 (27,1) |
| Dalekos <i>et al</i>, 1998 | 53,5 | 94 (59,8) | 63 (40,2) |
| Matsumori <i>et al</i>, 2000 | 49,9 ± 18,7 | 71 (66,9) | 35 (33,1) |
| Fujioka <i>et al</i>, 2000 | 48 ± 15 | 48 (77,4) | 14 (22,6) |
| Kühl <i>et al</i>, 2005 | 52 | 178 (72,6) | 67 (27,4) |

Em relação à causa da cardiomiopatia dilatada, três artigos procuram descartar todas as suas possíveis origens^(40,57,58), comprovando assim a sua etiologia idiopática. Contudo, cinco dos seis trabalhos descartam ao menos a cardiomiopatia isquêmica como etiologia, à exceção apenas do estudo de Matsumori *et al*/em pacientes autopsiados⁽⁴⁹⁾.

A pesquisa para a identificação do VHC nos pacientes portadores da CMDI foi realizada em quatro estudos através de PCR (*Polymerase Chain Reaction*)/RT-PCR (*Reverse Transcription PCR*) em amostras de miocárdio obtidas através de biópsia cardíaca ou *post mortem*^(40,46,49,57). Grumbach⁽⁵⁶⁾ e Dalekos *et al*⁽⁵⁸⁾, contudo, avaliaram a presença do vírus usando apenas o soro

como amostra. Fujioka⁽⁵⁷⁾ e Kühl *et al*⁽⁴⁰⁾, por sua vez, pesquisaram a presença de RNA ou DNA de outros vírus diferentes do VHC no miocárdio dos pacientes com CMDI, entre os quais, adenovirus, citomegalovírus, influenza, vírus da caxumba, herpes simples vírus, vírus da varicela-zoster e Epstein-Barr vírus.

Quanto à avaliação dos trabalhos de acordo com os critérios de Figueiredo & Tavares-Neto⁽⁶³⁾: dois artigos foram classificados como "C"(71 a 90% das variáveis), três como "D"(51 a 70% das variáveis) e um como "E" (50% ou menos das variáveis pesquisadas) (Tabela 9).

A relação entre cardiomiopatia dilatada e VHC teve significância estatística em dois estudos ($p = 0,039$ e $p = 0,0047$), ambos de Matsumori *et al*, realizados no Japão, e publicados em 1995 e 2000, respectivamente^(46,49).

Tabela 9. Quantidade e qualidade das informações dos artigos estudados.

| Autores | Classe* |
|-------------------------------------|----------------|
| Matsumori <i>et al</i>, 1995 | D |
| Grumbach <i>et al</i>, 1998 | D |
| Dalekos <i>et al</i>, 1998 | C |
| Matsumori <i>et al</i>, 2000 | E |
| Fujioka <i>et al</i>, 2000 | C |
| Kühl <i>et al</i>, 2005 | D |

* Classe A: 100% das variáveis; classe B: de 91% a 99% das variáveis; classe C: de 71% a 90%; classe D: de 51% a 70% das variáveis; classe E: 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a prevalência da infecção pelo VHC em todos os pacientes portadores de CMDI encontrados após busca ativa em nosso banco de dados. É importante realçar que, quando o estudo foi iniciado, havia no banco de dados 487 pacientes portadores de CMD, dos quais a maioria pertencia ao grupo chagásico (58%) – muito provavelmente, em decorrência das condições sócio-econômicas da população que frequenta o ambulatório e do fato de ser a Bahia uma zona endêmica da doença de Chagas. Os demais pacientes estavam distribuídos principalmente no grupo isquêmico e de hipertensos, de modo que, a amostra estudada no grupo de CMDI não ultrapassou 34 pacientes. Certamente que este aspecto dificulta a validação externa do estudo, mas ao mesmo tempo reforça a validação interna, pois todos os pacientes com CMDI regularmente atendidos no nosso centro foram avaliados.

Considerando-se ainda que o relato dos principais fatores de risco para infecção pelo VHC foi muito baixo na população estudada – nenhum paciente referiu uso de drogas endovenosas, apenas um tinha passado de hemotransfusões no grupo idiopático e poucos referiram o compartilhamento de seringas (ver Tabela 3) – era, deste modo, esperada a baixa prevalência de infecção pelo VHC nesta população. De modo que, não surpreende o fato deste estudo não ter mostrado qualquer associação entre a infecção pelo VHC e desenvolvimento de CMDI. Contudo, é importante ressaltar que o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada por miocardite induzida pelo VHC não poder ser definitivamente excluído pelos estudos que analisam somente amostras sangüíneas, como o nosso e os de Dalekos⁽⁵⁸⁾ e Grumbach⁽⁵⁶⁾, uma vez que pode haver ausência de marcadores virais de rotina no sangue periférico destes pacientes. No entanto, infecção soronegativa pelo VHC é um evento raro, descrito principalmente em pacientes imunossuprimidos ou imunodeprimidos como os renais crônicos. Assim, fica pouco provável a hipótese de subestimativa diagnóstica da infecção na nossa amostra.

Kühl, Fujioka e Dalekos *et al*^(40,57,58) utilizam o termo “idiopática” e procuram metodologicamente descartar todas as etiologias possíveis de cardiomiopatia dilatada na sua amostra. Isto valoriza cientificamente os seus dados, que descartam associação significativa ente VHC e CMDI. Outros estudos não tiveram este cuidado metodológico, o que pode ter gerado fatores de confundimento.

Uma possível explicação para a discordância entre os nossos achados e os relatados pelos pesquisadores japoneses seria a diferença da prevalência da infecção pelo VHC nas populações estudadas, com maior prevalência entre os japoneses. Além disso, formas clínicas evolutivas distintas da infecção pelo VHC foram descritas em diferentes países, e, curiosamente, formas mais severas foram observadas no Japão⁽³⁶⁾. Dados coletados em exames de triagem de doações de sangue em hemocentros do Brasil apontam um índice de positividade para o VHC de 1,2%⁽⁶⁴⁾, enquanto que a mesma pesquisa em doadores japoneses revelam uma prevalência de 1,65% em indivíduos entre 45 e 49 anos de idade e de 2,41% naqueles entre 55 a 59 anos de idade⁽³⁷⁾. Certas particularidades regionais, como o meio-ambiente, a cultura, a dieta e até mesmo o genótipo viral predominante em determinada área, são fatores atualmente considerados importantes na explicação de tal fato. Os resultados contrastantes, desta forma, poderiam ser explicados, ao menos em parte, por estas particularidades. Cabe-nos enfatizar, todavia, que, em seus trabalhos, Matsumori não descarta todas as etiologias possíveis de cardiomiopatia dilatada, de modo que elas não podem ser consideradas idiopáticas, como foi ressaltado em nossa revisão sistemática. Isto, portanto, reduz a validade de seus dados na comprovação desta associação.

Observamos que os grupos de comparação foram bastante homogêneos. No que se refere ao gênero, raça, estado civil e ocupação, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos

($p>0,05$). Esta homogeneidade era esperada, uma vez que, os pacientes que freqüentam o ambulatório apresentam características sócio-demográficas muito semelhantes, típicas do paciente de baixa renda dependente do SUS. Por outro lado, no quesito idade, os pacientes do grupo isquêmico foram relativamente mais velhos ($p=0,001$). Isto ocorreu devido, muito provavelmente, ao início mais tardio das manifestações clínicas da cardiomiopatia isquêmica, em comparação às outras duas etiologias. Se compararmos a variação da faixa etária de nossos pacientes com o de nossa revisão sistemática (Tabela 8), veremos que elas foram muito próximas - 20 a 77 anos contra 31 a 75 anos, respectivamente – mostrando uma uniformidade entre nossa amostra e as amostras de estudos internacionais.

Os três grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto à presença de fatores de risco para hepatite C, tais como, passado de hepatite, passado de extração dentária, uso de seringa compartilhada ou de vidro, uso de drogas endovenosas – este inclusive ausente nos três grupos - história familiar de hepatite, trabalho em serviço de saúde e realização de procedimentos cirúrgicos.

Quanto à história clínica, observamos também certa homogeneidade nos grupos idiopático, isquêmico e chagásico, principalmente em relação à classe funcional. Houve, entretanto, uma pequena diferença com relação ao tempo dos sintomas cardiovasculares, de tal modo que o grupo de etiologia chagásica apresentou um tempo muito maior que os outros dois grupos, refletindo a precocidade da infecção pelo *Trypanosoma*

cruzi em nosso meio ($p = 0,02$). Além disso, foi observada uma alteração da cinética segmentar do ventrículo esquerdo ao exame ecodoplercardiográfico, muito significativa no grupo isquêmico, uma conseqüência esperada da isquemia miocárdica; moderada no grupo chagásico, fruto da inflamação crônica do miocárdio pelo tripanossoma; e ausente no grupo idiopático, retratando a ausência de comprometimento segmentar, mas sim global, da musculatura cardíaca neste tipo de patologia ($p=0,0001$).

Uma questão a ser debatida é se a amostra de pacientes selecionada é condizente para esta pesquisa. Consideramos que a amostra de pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática no presente trabalho foi, na realidade, toda a população de pacientes cadastrados no ambulatório de cardiopatias do HUPES. Este serviço é um centro de atendimento para pacientes portadores de cardiomiopatias no Estado da Bahia, que pela complexidade no tratamento e acompanhamento, principalmente em fase avançada da doença necessita de cuidado mais especializado. Consideramos, portanto, que este estudo tem uma boa validade externa, podendo servir como parâmetro para outros serviços semelhantes ao nosso, principalmente com as características regionais do nordeste brasileiro.

Uma outra questão seria o critério de seleção. Estes pacientes podem ser mesmo considerados como portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática? Acreditamos que sim, pois foram pacientes bem investigados para outras etiologias tais como chagásica, hipertensiva e principalmente isquêmica. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes com CMDI tinha testes

isquêmicos e angiografia coronariana que não demonstravam isquemia miocárdica de possível etiologia aterosclerótica.

Os testes diagnósticos para a infecção VHC são divididos em ensaios sorológicos para anticorpos e testes moleculares para partículas virais. A triagem sorológica primária para infecção pelo VHC é o ensaio imuno-enzimático (ELISA), para o qual há três versões consecutivas com um conseqüente aumento progressivo na sensibilidade. A segunda e terceira geração de enzima imuno-ensaio utilizadas atualmente podem detectar anticorpos dentro de 4 a 10 semanas após a infecção. Ele pode ser falso-positivo, especialmente em pessoas sem fatores de risco ou sem sinais de doença hepática, tais como doadores de sangue e profissionais de saúde, devendo, então, outros testes serem utilizados para confirmação nestas pessoas. O RIBA (*recombinant immunoblot assay*) é usado para confirmar enzima imuno-ensaios positivos, sendo recomendado apenas em grupos de baixo risco, como em bancos de sangue. Contudo, com a disponibilidade de melhores ensaios imuno-enzimáticos e melhores testes para detecção de RNA (PCR), e o alto custo deste exame, tornam a confirmação por RIBA ser cada vez menos utilizada⁽⁵⁾, por isso não utilizamos o RIBA neste estudo. O teste molecular utilizado foi o PCR, que diferentemente dos testes realizados pelo método de ELISA e RIBA - que somente determinam a presença de anticorpos contra o VHC - tem como característica principal detectar a presença de replicação viral^(6,7). Uma outra vantagem deste método é seu poder de detecção precoce da presença de infecção pelo VHC, variando

entre uma a duas semanas⁽⁶⁾. Este teste pode ser categorizado como qualitativo ou quantitativo. Os testes qualitativos são baseados na técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) e têm um poder de detecção alto, sendo necessário menos de 100 cópias de RNA do VHC por mililitro. Estes são os testes de escolha para a confirmação de viremia e a avaliação da resposta terapêutica⁽⁵⁾. O método quantitativo é usado para determinação da carga viral, não tendo sido usado neste estudo. Além disso, não foi realizado nenhum tipo de teste para avaliação de outras possíveis etiologias virais, devido à falta de estrutura, financiamento, e condições do local onde foi realizado o estudo.

Outra condição que poderia ser considerada como uma limitação do nosso estudo foi a não investigação da presença e atividade do vírus no miocárdio do único caso positivo encontrado entre os portadores de CMDI. Para tanto, seria necessário ter feito uma biópsia endocárdica e avaliado, por meio de hibridização *in situ*, a presença do VHC no tecido miocárdico. Contudo, qual seria o benefício deste procedimento invasivo ao paciente? E para o estudo, mudaria realmente a nossa visão da associação entre CMDI e VHC? Já sabemos que o VHC pode ser encontrado no miocárdio de pacientes portadores das duas patologias (VHC e CMDI), e que isto pode ser consequência da infecção dos macrófagos do tecido miocárdico pelo VHC, de modo que, consideramos dispensável tal avaliação. Lógico que, se fosse comprovada a associação clínica entre VHC e CMDI, seria extremamente oportuna à avaliação da presença e replicação do vírus no miocárdio,

podendo isto ser empregado em estudos brasileiros futuros. Na maioria dos estudos internacionais, a pesquisa para a identificação do VHC nos pacientes portadores da CMDI foi realizada através de PCR em amostras de miocárdio obtidas através de biópsia cardíaca ou materiais de necropsia ^(35,40,46,57). Grumbach⁽⁵⁶⁾ e Dalekos et al⁽⁵⁸⁾, contudo, avaliaram a presença do vírus usando apenas o soro como amostra. E quanto à pesquisa de outros vírus diferentes do Vírus C, apenas Fujioka⁽⁵⁷⁾ e Kühl et al⁽⁴⁰⁾ avaliaram a presença de RNA ou DNA de outros vírus no miocárdio como causa da CMDI.

Observamos que entre os artigos selecionados para revisão sistemática três foram realizados no Japão^(46,49,57) e três na Europa^(40,56,58), e muitos são citados em vários estudos internacionais repetidas vezes.

A maioria dos artigos recebeu classificações baixas quanto à avaliação de Figueiredo e Tavares-Neto⁽⁶³⁾, demonstrando que não satisfizeram os critérios de sistematização das variáveis, limitando maiores conclusões sobre esta associação. Tendo como base os dados publicados até o presente momento, consideramos que a associação entre o vírus da hepatite C e o desenvolvimento da cardiomiopatia dilatada não foi perfeitamente investigada. Há necessidade, portanto, de investigações com metodologia mais adequada como estudos longitudinais em pacientes portadores de VHC e estudos de caso-controle com grande série de pacientes.

CONCLUSÕES

SUMMARY

- 1 – Encontramos baixa frequência de VHC na população estudada, sendo que nos pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Idiopática foi de 2,9% e de 0% nos grupos utilizados como comparação.
- 2 – Os pacientes portadores de CMDI apresentavam características clínicas e sócio-demográficas semelhantes ao do grupo isquêmico e de doença de Chagas.
- 3 - Não foi possível estabelecer, no presente estudo, uma associação entre a infecção pelo VHC e a presença de cardiomiopatia dilatada idiopática.
- 4 – Através da revisão sistemática consideramos que os trabalhos, pelos critérios utilizados, não estabeleceram evidências científicas suficientes para definir a associação entre o VHC e a cardiomiopatia dilatada idiopática.

KEY WORDS: 1. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy; 2. Hepatitis C Virus; 3. Heart Failure; 4. Viral Myocarditis; 5. Chronic Chagasic Myocarditis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SUMMARY

The dilated cardiomyopathy is related to diverse etiologic agents, responsible for myocardial injuries that spoil the cardiac muscle. One of the causes is the viral etiology. In the literature there are works that relate the Hepatitis C Virus (HCV) with the possible cause of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC). One of the objectives of this study was to determine if this association really exists. For such, we carried on through two types of study. In the first one, we evaluated the prevalence of the HCV in all the patients with IDC in a specialized clinic for Cardiomyopathies and compared with two control groups, patients with Chagas disease and ischemic dilated cardiomyopathy. This study found 2.9 % (1/34) of positive serology for the HCV, being this patient from the group of IDC. As a study, it had as its objective to search, through a systematic review of literature, the amount and quality of the works published on this subject. We found a total of 62 works. Of these, after selection criterion, that had included the studies of sectional prevalence and/or case studies, remained 6 for the systematic analysis. To evaluate the quality of these last ones, we used the standardization created by Figueiredo and Tavares-Neto. The studies had been classified as low quality and the only two of them that showed positive association, was published in Japan and in the same service. We concluded that in our studied population we did not find association between HCV and patients with IDC and in literature we found few studies of methodologic quality describing this association, therefore it was not possible to establish strong scientific evidence of the relation of the HCV and IDC.

KEY WORDS: 1, Idiopathic Dilated Cardiomyopathy; 2, Hepatitis C Virus; 3, Viral Myocarditis; 4, Heart Failure; 5, Chronic Chagasic Miocarditis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cacoub P, Poynard T, Ghilani P, Charlotte F, Oliv...
al. Extrahepatic manifestations of chron...
MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C...
1999; 42(10): 2204-2212.
2. Hagar LA, Rosà TT, Veiga JP. Manifestação ex...
virus C. Periódico da Universidade de Brasília, 2...
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M. Report of...
Health Organization International Society an...
Cardiology – Task Force on the Definition and...
Cardiomyopathy. Eur Heart J 1996; 17(12): 1541-1545.
4. Dec GW, et al. Prevalence and etiology of idio...
cardiomyopathy. Am J Pathol 1991; 97(1): 1-10.
5. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller L...
men selected for the Multiple Risk Factor Int...
Am J Epidemiol 1994; 139 (2): 166-172.
6. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM,
Rakar S, Sinagrae G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F,
Camerini F. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A
prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart
Muscle Disease Study Group. Eur Heart J. 1997 Jan;18(1):117-
23.
7. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, et al. Detection of Coxsackie
B- virus- specific RNA sequences in myocardial biopsy samples
from patients with miocarditis and dilated cardiomyopathy.
Lancet 1986;1: 1121-1123.
8. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med 2000; 343:
1388-1398.
9. Barbaro G, Klatt EC. HIV Infection and the Cardiovascular System.
AIDS Rev 2002; 4(2): 93-103.
10. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med
2001; 345(1): 41-52.
11. Brandão A, Fuchs S, Silva MAA, Emer LF. Diagnóstico da
hepatite C na prática médica: revisão de literatura. Pan Am J
Public Health 2001; 9(3): 161-168.
12. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J
Hepatol 1999; 30: 956-961.
13. Paraná R, Vitvitski L, Berby F, Codes L, Freitas LAR, Santos-Jesus
R, et al. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high
prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes.
Arq. Gastroenterol 2000; 37 (4): 213-216.

9. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10): 2204-2212.
10. Hajjar LA, Rosa TT, Veiga JP. Manifestação extra-hepáticas do vírus C. *Periódico da Universidade de Brasília*, 2002.
11. Richardson P, McKenna W, Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology – Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841 - 842.
12. Dec GW, Fuster V. Medical Progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1994; 331(23): 1564-1575.
13. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller LH. Predictions of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (2): 166-172.
14. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. The cause of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3): 586-590.
15. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels W et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69:1458-1466.
16. Adams KF Jr, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135(6 Pt 2 Su): S204-215.
17. Sun JP, James KB, Yang XS, Solankhi N, Shah MS, Arheart KL, et al. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997; 80(12): 1583-1587.
18. Leiden JM. The genetics of dilated cardiomyopathy – emerging clues to puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337(15): 1080-1081.
19. Baig MK, Goldman JH, Caforio AP, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: Cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 195-201.
20. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 186-194.

21. Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E, Mestroni L, Camerini F, Mann JM, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344(8925): 773 - 777.
22. Limas CJ. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy: A pathogenetic role? *Circulation* 1997; 95: 1979-1980.
23. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: Three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1590 - 1598.
24. Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 385.
25. Colusi WS. Apoptosis in the heart. *N Eng J Med* 1996; 335: 1224-1226.
26. Bennett MR, Gibson DF, Schwartz SM, Tait JF. Binding and phagocytosis of apoptotic vascular smooth muscle cell is mediated in part by exposure of phosphatidylserine. *Circ Res* 1995; 77: 1136-1142.
27. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design: programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997; 88: 355-365.
28. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in myocytes in end stage heart failure. *N Eng J Med* 1996; 335: 1182-1189.
29. Sharov VG, Sabbah HN, Shimoyama H, Goussev AV, Lesch M, Goldstein S. Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure. *Am J pathol* 1996; 148:141-149.
30. Liu Y, Cigola E, Cheng W, et al. Myocyt nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995; 73: 771-787.
31. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 145-157.
32. Tanaka M, Ito H, Adachi S, Akimoto H, Nishikawa T, Kasajima T, et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994; 75: 426-433.

33. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kuhl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of Adenoviral Genome in Myocardium of Adult Patients Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348-1354.
34. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, et al. Enteroviral RNA Replication in the Myocardium of Patients With Left Ventricular Dysfunction and Clinically Suspected Myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889-895.
35. Lieberman EB, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathological description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1617-1626.
36. Jin O, Sole MJ, Butany JW, Chia WK, McLaughlin PR, Liu P, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990; 82: 8-16.
37. Tschope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111(7): 879-886.
38. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med* 1998; 339(16): 1093-1099.
39. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988; 109: 525-528.
40. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111(7): 887-893.
41. Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Acad Sci USA* 1987; 84: 6272-6276.
42. Liu P, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 2001; 104(9): 1076.
43. Martino TA, Liu P, Petric M, Sole MJ. Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy: a review of clinical and experimental studies. In Rothbard HA, ed. *Human Enterovirus infections*. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 1995: 291-351.

44. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 561-566.
45. Penninger JM, Pummerer C, Liu P, Neu N, Bachmaier K. Cellular and molecular mechanisms of murine autoimmune myocarditis. *APMIS* 1997; 105(1): 1-13.
46. Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995; 92(9): 2519-2525.
47. Matsumori A, Matoba Y, Nishio R, Shioi T, 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): 678-682.
48. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K, Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1997; 96(1): 22-24.
49. Matsumori A, Yutani C, Ikeda Y, Kawai S, Sasayama S. Hepatitis C Virus From the Hearts of Patients With Myocarditis and Cardiomyopathy. *Lab Inv*, 2000 July; 80(7): 1137-1142.
50. Stransky J. The main causal agent of posttransfusion non-A, non-B hepatitis is hepatitis C virus. *Cas Lek Cesk* 1989;128(51): 1627-8.
51. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, Natural History, Treatment and Prevention of Hepatitis C. NIH Conference. *Ann Intern Med* 2000; 132(4): 296-305.
52. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-562.
53. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-1696.
54. Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992; 15(3): 382-386.
55. Conte, VP. Hepatitis C virus: Part 1. General considerations. *Arq Gastroenterol* 2000; 37(3): 187-193.
56. Grumbach IM, Heermann K, Figulla HR. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies and RNA in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1998; 90(2): 75-78.

57. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, Kawamura K, Isomura T, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6): 1920-1926.
58. Dalekos GN, Achenbach K, Christodoulou D, Liapi GK, Zervou EK, Sideris DA, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy: lack of association with hepatitis C virus infection. *Heart* 1998; 80(3): 270-275.
59. Wong M, Bruce S, Joseph D, Lively H. Estimating left ventricular ejection fraction from two-dimensional echocardiograms: Visual and computer-processed interpretations. *Echocardiography* 1991; 8:1-7.
60. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V, Sharpe N, Bella JN, de Simone G, et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(5): 1625-1632.
61. Jadad A.R., Moher D., Klassen T.P. Guides for reading and interpreting systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(8): 812-817.
62. Mckibbin K.A., Walker-Dikes C.J. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE to solve clinical problems. *ACP J Club* 1994; 120(2): A10-A12.
63. Figueiredo G.C., Tavares J.N. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. *Rev Bras Ortoped* 2001; 36(11/12):407-411.
64. Eurotrials Scientific Consultants. Saúde em Mapas e Números. Boletim informativo. Hepatites no Brasil. 2003; 4:1-4. Available from:URL:<http://www.eurotrials.com/publicacoes/bolbrpt4.pdf>.

NEXO I -

aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal da Bahia

Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Rua Augusto Viana s/n - Centro - CEP 40.060 - Salvador - BA
Tel. (071) 3366000 Fax. (071) 3364220

ANEXOS

FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Data de Aprovação: _____ de _____ de 2002.

Título da Pesquisa: "MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA BAHIA. Um Estudo de Caso Clínico"

Responsável Científico Principal: Prof. Dr. Francisco José F. R. Reis

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Comissão de Bioética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
em sessão pública, em _____, realizada em sala

- Presidência do Conselho Clínico
- Assessor de Planejamento, assinado

Comissão do Comitê de Ética em Pesquisa

- Dr. Alexandre de Albuquerque - Presidente
- Dr. Carlos Roberto Bastos - Membro
- Dr. Antônio de Araújo Martins Duarte - Membro
- Dr. Alexandre de Oliveira - Membro
- Dr. José Hamilton Almeida Barros - Secretário de Igreja Católica
- Dr. Alexandre de Oliveira - Secretário - Evangelizar
- Dr. Alexandre de Oliveira - Secretário - Reg. da Comunidade

Assinado em _____ de _____ de 2002
por _____
Presidente do Comitê de Bioética em Pesquisa do HUPES

ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal da Bahia Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Rua: Augusto Viana s/n - Canela - CEP 40.110.060 - Salvador - Bahia
Tel: (071) 339-6000 Fax: (071) 339-62228

FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Data da Aprovação: 20 de Março de 2002.

Título do Protocolo: "MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA ASSOCIADA COM A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA BAHIA: Um Estudo de Caso Controle".

Nome do Investigador Principal: Prof. Dr. Francisco José F. B. Reis

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

O Comitê de Bioética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos avaliou o projeto e aprovou-o, constando em ata:

- Protocolo de Estudo Clínico
- Termo de Consentimento Informado

Membros do Comitê de Ética em Pesquisa:

Prof. Ajax Atta – Farmacêutico Bioquímico
Prof. Álvaro Rabelo - Médico
Prof. Antonio Natalino Manta Dantas - Médico
Prof. Ana Márlucia Oliveira - Nutricionista
Prof. José Hamilton Almeida Barros – Sacerdote da Igreja Católica
Prof. Joscélia Dumet Fernandes - Enfermeira
Sra. Tânia Maria Gonçalves Palma – Rep. da Comunidade

Prof. Maria Theresa de Medeiros Pacheco
Presidente do Comitê de Bioética em Pesquisa do HUPES

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO *

(seguindo a Resolução nº 196, do Conselho Nacional de Saúde,
de 10 de outubro de 1996)

Tese de Doutorado -
CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA ASSOCIADA COM
A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C NA BAHIA:
UM ESTUDO DE CASO – CONTROLE

Eu, _____, com _____
anos de idade, fui procurado(a) (ou o meu responsável legal) pelo Dr. Francisco Reis
(Creneb nº _____) fundador e coordenador geral do Ambulatório de
Cardiomiopatias e Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Professor Edgard
Santos, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, ou por um
membro da sua equipe (médico ou interno),
_____, Creneb nº _____ (se
médico), quando fui informado(a) sobre o objetivo da pesquisa, sob sua coordenação,
com o título acima citado. O objetivo principal desta pesquisa é correlacionar a
presença da infecção pelo vírus da Hepatite C em pacientes com cardiomiopatia
dilatada, comparando a amostra de casos com controles pareados portadores de
cardiomiopatia chagásica e cardiomiopatia de etiologia isquêmica, justificando-se pela
significativa associação entre a infecção pelo VHC e o desenvolvimento de miocardite,
sendo propício o desenvolvimento de novos estudos a respeito, principalmente em
locais onde a infecção pelo VHC seja prevalente.

O Dr. Francisco Reis, ou um membro de sua equipe, também leu este documento e esclareceu os seus termos, bem como deixou claro que, caso deseje participar do estudo, terei o direito de saber os resultados dos exames realizados. Segundo as informações prestadas, a pesquisa consta de levantamento de meus dados pessoais, seguido de exame clínico, exames para avaliar a presença do VHC, de estudo ecocardiográfico, e outros exames de rotina em cardiologia, para avaliação de cardiomiopatia.

Estou ciente que ao ser incluído no estudo, terei acompanhamento ambulatorial, todavia, também estou ciente que poderei abandonar o estudo a qualquer momento e, mesmo assim, todos os meus direitos serão garantidos. O Dr. Francisco Reis, ou membro de sua equipe, também deixou claro que, caso não aceite participar desta pesquisa, não terei prejuízo.

Eu também autorizo o "exame" do meu familiar, sob minha responsabilidade, menor de 18 anos de idade, de nome _____.

Todavia, o Dr. Francisco Reis, ou membro de sua equipe, também informou que o menor de idade acima citado pode recusar-se a participar do estudo e, neste caso, a minha autorização acima não tem validade.

Na apresentação do Dr. Francisco Reis, ou membro de sua equipe, foi dito também que todas as informações a serem prestadas sobre a minha pessoa, ou sobre os meus parentes menores de idade, serão mantidas em sigilo, e não poderei ser identificado como participante da pesquisa.

Também fiquei ciente que, caso tenha alguma reclamação a fazer, deverei procurar o Dr. Francisco Reis, ou um representante do Conselho Regional de Medicina de Salvador-Ba.

Assim, considero-me satisfeito com as explicações do Dr. Francisco Reis, ou membro de sua equipe, e concordo em participar como voluntário deste estudo.

Caso tenha dificuldade para ler (SIM NÃO) o escrito acima, atesto que o Dr. Francisco Reis, ou membro de sua equipe, leu pausadamente este documento e esclareceu as minhas dúvidas, e como tem a minha concordância para participar do estudo, coloquei abaixo a minha assinatura (ou impressão digital).

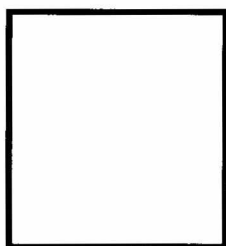
Salvador, ____ de _____ de _____

PESQUISADO:

NOME: _____

ASSINATURA _____

IMPRESSÃO DATILOSCÓPICA (quando se aplicar)



TESTEMUNHAS:

1.NOME _____

ASSINATURA _____

2.NOME _____

ASSINATURA _____

O grau de compreensão deste termo de consentimento pelos pacientes será avaliado.

Portanto, as expressões usadas no termo de consentimento poderão sofrer algumas alterações, com o objetivo de aumentar o nível de compreensão.

DOCUMENTO EM DUAS VIAS: UMA PARA SER ENTREGUE AO PACIENTE

ANEXO III

QUESTIONÁRIO

CASO

MCC

ISQUÊMICO

Nome completo - _____ Registro - _____

Data de nascimento - ____/____/____

Sexo (0 – Feminino; 1- Masculino)

Grupo racial (0- Branco; 1- Negro; 2- Pardo)

Ocupação principal (00- menor; 01- estudante; 02- aposentado; 03- do lar; 04- doméstica; 05-outras): _____

Estado civil 0- solteiro; 1- casado; 2- ligação estável; 3- separado (desquitado, divorciado); 4- viúvo:

1. Mora ou já morou em casa de taipa? (0 – Não; 1 - Sim)
2. Onde mora tem água encanada (0-não; 1- sim)
3. Você foi vacinado contra hepatite B ?
4. Já teve hepatite alguma vez? (0-não; 1- sim; 8- não sabe informar)
5. Tem ou já teve algum tipo de Doença Sexualmente Transmissível (DST)? (0 - Não; 1 - Sim)
6. Faz uso regular de preservativo (camisinha)? (0 – Não; 1 - Sim)
7. Já foi rejeitado para ser doador de sangue? (0-não; 1- sim; 8- não sabe informar; 9-NSA)
8. Já doou sangue alguma vez? (0-não; 1- sim; 8- não sabe informar)
9. Quando doou sangue a última vez (**ANO** aproximado) _____
10. Já realizou algum tratamento dentário? (0-não; 1- sim; 8- não sabe informar)
11. Quando iniciou o último tratamento dentário (em **MESES**) _____
12. Já recebeu sangue ou algum de seus produtos (explique) (0-não; 1- sim; 8- não sabe informar) _____
13. Tem alguma doença que necessite de transfusão?
14. Usa ou usou "droga" que injeta na veia? (0-não; 1- sim)

15. Compartilha ou já compartilhou seringas descartáveis ou de vidro? (0 – Não; 1 - Sim)

16. Bebe quantas vezes por semana, "em média" (considerara por turno, tendo cada dia 3 turnos, manhã, tarde e noite)? _____

17. Há quanto tempo bebe (anos)? (1- um ano ou menos) _____

18. Na sua família (pais, irmãos e avós) tem algum portador de hepatite ou outra doença do fígado(0-não; 1- sim; 8- não sabe informar) Qual (is)?

19. Sua mãe teve hepatite ou alguma doença do fígado antes do seu nascimento ou quando estava amamentando você? (0-não; 1- sim; 8- não sabe informar)

20. Trabalhou ou trabalha em algum serviço de saúde? (0-não; 1- sim)

21. Já se submeteu a alguma cirurgia? (0-não; 1- sim)

22. Qual o número de cirurgias a que foi submetido? (assinale mesmo as de pequeno porte e/ou cesáreas) _____

23. Qual o ano da última cirurgia? _____ (9999-NSA)

24. Alguma vez foi submetido a diálise? (0-não; 1- sim)

25. Já realizou algum tipo de procedimento invasivo (cateterismo cardíaco, endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou biópsia)? (0 – Não; 1 - Sim)

26. **Sintomas gerais** (0-não; 1- sim; 8-não sabe informar)

- Febre ()
- Fadiga ()
- Mal estar geral ()
- Anorexia ()
- Artralgias ()

27. **Sintomas abdominais** (0-não; 1- sim; 8-não sabe informar)

- Náuseas ()
- Vômitos ()
- Dor no hipocôndrio direito ()

- Diarréia ()
- Urina (0-cor normal; 1-muito amarela; 2-muito amarela e mancha a roupa; 3-cor de coca-cola)
- Fezes (0-cor normal; 1-preta, parecendo borra de café; 2-clara, branca; 3-amarela)

28. Sintomas cardiovasculares (0-não; 1- sim; 8-não sabe informar)

- Dispnéia ()
- Edema ()
- Palpitações ()
- Tontura ()
- Síncope ()
- Dor precordial ()
- Hemoptise ()

29. Outras queixas

30. Exame físico geral

- Estado geral (0-ruim; 1-regular; 2-bom)
- Tensão arterial (mmHg)_____
- Peso (Kg) _____
- Altura (m)_____
- Mucosa hipocrômica (0-não; 1-+; 2-++; 3-+++; 4-++++)
- Icterícia (0-não; 1-+; 2-++; 3-+++; 4-++++)
 - conjuntiva ()
 - esclera ()
 - pele ()

31. Exame físico de abdome

- Dor à palpação de hipocôndrio direito (0-não; 1-sim)
- Tamanho dos lobos hepáticos (cm) (00-impalpável; 98-abaixo do rebordo costal; 99- exame impossível)

- Consistência do fígado (0-impossível avaliar; 1-mole ou elástica; 2-dura; 9-exame impossível)
- Superfície hepática (0-impossível avaliar; 1-lisa; 2-nodular; 9-exame impossível)
- Tamanho do baço em cm (00-impalpável; 97- abaixo do rebordo sem manobras respiratórias; 98- abaixo do rebordo com manobras respiratórias)_____
- Há sinais de ascite? (0-não; 1-sim)
- Qual a circunferência abdominal em cm?_____

32. Outros dados de exame físico (0-não; 1-sim; 9-impossível avaliar)

- "Rash" cutâneo ()
 - Evidências de prurido ()
 - Linfoadenomegalia (exceto inguinal, se isolada) ()
 - "Spiders" ()
 - Eritema palmar ()
 - Ginecomastia ()
 - Pêlos cutâneos rarefeitos ou ausentes ()
 - Acne ()
 - Hirsutismo ()
 - "Flapping" ()
 - Edema de MMII ()
 - Outros dados _____
-

33. História Clínica (Cardiovascular)

NYHA (1-I; 2-II; 3-III; 4-IV)

Tempo dos sintomas cardiovasculares em anos (1-se menos de um ano): _____

Etiologia provável da cardiomiopatia dilatada

() Idiopática

() MCC

() Isquêmica

34. Exame físico cardiovascular (0-não; 1- sim; 9-impossível avaliar)

- Estase jugular ()
- Estertores crepitantes ()
- B3 ()
- B4 ()
- Ascite()
- Sopro Mitral () Se sim, grau (0-NSA; 1-I; 2-II; 3-III; 4-IV; 5-V; 6-VI)
- Sopro Tricúspide () Se sim, grau (0-NSA; 1-I; 2-II; 3-III; 4-IV; 5-V; 6-VI)
- Cardiomegalia ()
- Hepatomegalia ()
- Edema de MMII ()

35. Drogas em uso (0-não;1-uso regular;3-uso irregular;8-não sabe informar)

- Inibidores da ECA ()
- Digital ()
- Bloqueador de canal de cálcio () Amilodipina ()
- Bloqueador da Angiotensina II ()
- Nitrato () Hidralazina ()
- Diurético () Furosemida () Tiazídicos () Espironolactona ()
- Anti-arrítmico () Grupo: Amiodarona () Outro grupo ()
- Beta-bloqueador ()
 - Grupo: Carvedilol () Metoprolol () Bisoprolol ()
- Outro grupo ()

36. Ecocardiograma

AE: _____ Distância E-Septo: _____

Dados do VE

DDF _____ DSF _____ FE (%) _____

Δ D (%) _____ FE (Simpson - %) _____

Comprometimento VD: (0-não; 1-sim) Comprometimento VE: (0-não; 1-sim)

Ateração Segmentar (0-não; 1-sim): () Septo () Lateral () Posterior

() Inferior () Anterior () Apical

Insuficiência (0-não; 1-sim):

1- Mitral: () Mínima () Discreta () Moderada () Grave

2- Tricúspide: () Mínima () Discreta () Moderada () Grave

Trombos (0-não; 1-sim): () VE () AE () VD () AD

Padrão Diastólico (0 – Normal/Pseudonormal; 1- Alteração do relaxamento; 2- Padrão restritivo)

37. Resultados dos Exames solicitados

- AST _____ , ____
- ALT _____ , ____
- Bilirrubina total _____ , ____
- Bilirrubina indireta _____ , ____
- Fosfatase alcalina _____ , ____
- Gama GT _____ , ____
- Proteínas totais _____ , ____
- Globulinas _____ , ____
- Hemoglobina _____ , ____
- Hematócrito _____ , ____

38. Marcadores sorológicos realizados (0-negativo; 1-positivo; 9-não realizado)

- Anti-VHC ()
- RNA do VHC ()
- Anti-HBc (IgM) ()
- AgHbs ()
- Anti-HBS ()

39. Biópsia hepática (0-não; 1-sim; 2-solicitada e não realizada)

ANEXO IV - Carta de Aceitação do Artigo 3



Governo do Estado da Bahia

Ofício

Secretaria da Saúde do Estado da Bahia

Nº 35 /2006

Superintendência de Recursos Humanos da Saúde
Escola Estadual de Saúde Pública Prof. Francisco Peixoto de Magalhães Netto

Salvador, 06 de dezembro de 2005.

Referência: O Vírus da Hepatite C como Causa de Miocardiopatia Dilatada Idiopática: Uma Revisão de Literatura

Ilmo. (a) Sr. (a)
Prof. (a) Francisco Reis
Rua Quintino de Carvalho, 113 Ap. 301 – Jardim Apipemaa – Salvador – Bahia - Brasil
CEP 40155-280

Senhor (a) Prof. (a)

Encaminhamos a V. Sa., o trabalho científico acima referenciado, de sua autoria, para que realize as correções sugeridas pelo referee, conforme parece em anexo.

Informamos o prazo de **10 (dez)** para devolução a Secretaria – executiva da Revista Baiana de Saúde.

Gostaríamos de enfatizar que a devolução deverá ser feita em envelope lacrado para o endereço constante no rodapé

Atenciosamente,


Lorene Louise Silva Pinto
Editora da R.B.S.P.

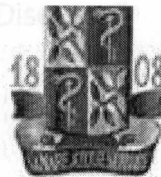
ESCOLA ESTADUAL DE SAÚDE PÚBLICA PROF. FRANCISCO PEIXOTO DE MAGALHÃES NETTO
 Rua Conselheiro Pedro Luiz, nº 171 – Rio Vermelho – Salvador – Bahia - Brasil- CEP. 41950-610
 Fone: (71) 31165313 – Fax: (71) 334.0428

Dr. Francisco José Farias Borges do Reis

ANEXO V - Carta de Submissão do Artigo 4



Universidade Federal da Bahia



Faculdade de Medicina da Bahia

Hospital Universitário Professor Edgar Santos

Salvador, 20 de Junho de 2006

Caro Dr. Roberto Badaró,

Estamos enviando ao senhor o resultado de uma investigação clínica, realizada como parte integrante da minha tese de doutorado, sob a orientação de Dr. Raymundo Paraná, que tem como título "*PREVALENCE OF THE HEPATITIS C AND B VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY IN BRAZIL: A PILOT STUDY*", com o intuito de sua apreciação e possível publicação na *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, revista na qual o senhor é o Editor Chefe.

Destacamos que o conteúdo deste trabalho representa os pontos de vista do autor e dos co-autores, é original, e está sendo submetido à apreciação exclusiva de vossa senhoria, não havendo, portanto, duplicata sob apreciação de qualquer outra entidade de publicação científica. Asseguramos ainda que as citações feitas neste trabalho são embasadas nos estudos dos respectivos autores referidos.

O trabalho contém 16 páginas, e possui: 128 caracteres no título, 146 palavras no *abstract*, 2151 palavras no corpo do texto – que inclui introdução, pacientes e métodos, resultados, discussão e conclusão, 17 referências bibliográficas, bem como duas tabelas.

Toda correspondência referente ao trabalho deve ser enviada para: Francisco José Farias Borges do Reis, rua Quintino de Carvalho, nº 113, Aptº 301, Jardim Apipema – 40155-280, Salvador, Bahia; ou para o e-mail: fbreis@cardiol.br. A comunicação pode ser realizada também por telefone pelo número 71 3332-5870 (residencial) ou pelo celular 8876-5870.

Atenciosamente,

Dr. Francisco José Farias Borges do Reis

ANEXO VI

Instruções para autores da "Brazilian Journal of Infectious Diseases"
onde foi submetido o Artigo 4

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Política editorial

Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) é organizado, dirigido e patrocinado pela Sociedade Brasileira de Doenças Infecciosas. Comunicações publicadas na BJID devem ser amplamente relevantes para todos os aspectos da microbiologia, infecção e resposta imunológica a agentes infecciosos.

Os manuscritos podem ser submetidos dentro das categorias designadas de uma comunicação, incluindo:

- * pesquisa original básica ou clínica;
- * apresentação e discussão de caso;
- * relatórios breves de novos métodos ou observações;
- * apresentações ou revisões de estado-da-arte;
- * cartas ao editor a respeito das publicações precedentes;
- * editoriais que contenham idéias, hipóteses e comentários.

Os suplementos ao BJID incluem artigos sob um tema unificado, tal como em um sumário de apresentações de um simpósio, ou focalizando um processo patogênico específico ou um agente antimicrobial. Estes serão adicionados à publicação regular bimestral, como apropriado, e serão revisto por pares da mesma maneira que os manuscritos.

Publicação

O BJID é publicado bimestralmente (fevereiro, abril, junho, agosto, outubro, dezembro) pela Contexto Publishing Inc. (endereço abaixo). Os editores do jornal se reservam o direito de editar manuscritos a fim de melhorar a clareza, a gramática e o estilo. Os autores terão oportunidade de rever estas mudanças antes da criação das provas para impressão. As mudanças no conteúdo feitas depois que as provas para impressão forem emitidas para a revisão terão seus custos a cargo do autor. O BJID não aceita artigos que duplicam ou sobrepõem publicações de outra parte.

Avaliação dos manuscritos

Para cada manuscrito enviado, o editor solicitará resenha para dois consultores peritos, geralmente do Corpo editorial do BJID. As exceções feitas pelo editor a esta política somente ocorrerão nos casos em que o conteúdo do manuscrito não seja consistente com a política editorial da revista. Os autores podem sugerir consultores apropriados para a revisão do manuscrito. O processo da revisão geralmente requer um prazo de dois meses.

Formato dos manuscritos

Os manuscritos submetidos ao Brazilian Journal of Infectious Diseases devem ser enviados ao editor-chefe no endereço abaixo. A cada manuscrito será atribuído um número de registro, e o autor será notificado de que o manuscrito está completo e apropriado para iniciar o processo de revisão.

Os autores devem indicar em uma folha de apresentação o endereço, o número de telefone, o número de fax, e o e-mail do autor principal. Será solicitado ao autor principal que confirme por escrito que o conteúdo do trabalho representa as opiniões dos co-autores, e que nem o autor principal nem os co-autores submeteram manuscritos duplicados ou sobrepostos em outra publicação, e que os artigos indicados como comunicações pessoais no texto estão referendados pela pessoa referenciada.

Cada manuscrito deve ser submetido como um original com três cópias e quatro jogos das ilustrações. Para a submissão às Cartas ao editor ou ao Editorial, são necessários um original e uma cópia. Os manuscritos devem ser datilografados em espaço duplo, incluindo o texto, as tabelas, as referências e as legendas. Todas as páginas devem ser numeradas com a ordem da apresentação, como segue: página de título, sumário, texto, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas das figuras. Um título por extenso de não mais de 40 caracteres deve estar no alto de cada página. O resumo não deve exceder 250 palavras. As referências devem ser listadas consecutivamente no texto e ser apresentadas na mesma sequência na lista de referências. Autores (quando menos de cinco, apresentar todos os autores; quando cinco ou mais, apenas os três primeiros seguidos por et al.), título, periódico, ano, volume, páginas (primeira e última). As referências devem seguir o formato da National Library of Medicine como no Index Medicus e "Uniform Requirements". Os títulos dos periódicos não listados no Index Medicus devem ser escritos por extenso.

Seguem exemplos de referências específicas:

Artigo

(Se o periódico não estiver listado no Index Medicus)

Smith J.C., Charles R.S. Microbes and water filters. *Journal of Water Purification* 1996;20:165-170.

(Se o periódico estiver no Index Medicus)

Watson B.M., Gupta R., Randal T., Starr S. Persistence of cell-mediated immune responses post-VZV immunization. *J Infect Dis* 1994;169:197-9.

Capítulo de livro

Taylor D.M., Personnet J. Epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser M.J., Smith P.D., Ravdin J. eds. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1994.

Livro

Polak J.M., Van Noordan S. *An introduction to immunochemistry: current techniques and problems*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.

Resumo

Blatt S.P., Butzin C.A., Lucey D.R., Melcher G.P., Hendrix C.R. Anergy status and CD4 CD29 memory T-cells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: *Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam)* Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em papel brilhante ou como impressões a laser de alta qualidade impressas em papel fotográfico.

O estilo do manuscrito seguirá os padrões aceitos. Favor consultar o BJJID para maior orientação. O estilo final será determinado pelo editor médico conforme revisto e aceito pelo autor principal do manuscrito.

Checklist para envio dos manuscritos

* 1. Por favor, envie uma folha de rosto com sua submissão, especificando o autor principal, bem como um endereço, número de telefone e fax.

* 2. Submeta quatro cópias de seu manuscrito (original mais três cópias e um disquete com o manuscrito - Word Perfect/Word para Windows), cada um com um jogo completo de ilustrações originais.

* 3. O manuscrito inteiro (incluindo tabelas e referências) deve ser datilografado em espaço duplo e impresso em papel tamanho-padrão. As margens esquerda e direita devem ter ao menos 3cm.

* 4. O manuscrito inteiro deve ser datilografado em um tamanho de fonte de ao menos 12 pontos.

* 5. Por favor, numere as páginas, começando com a página de título (a página de título é a página 1).

* 6. A ordem de aparição do material em todos os manuscritos deve ser a seguinte: página de título, sumário, texto, agradecimentos, referências, tabelas, legendas para figuras, figuras.

* 7. A página de título deve incluir um título de não mais de três linhas impressas (250 letras e espaços), autores (nenhum título ou grau), afiliações institucionais, de um cabeçalho de não mais de 40 letras e espaços, um nome e

endereço completo para onde a correspondência e os pedidos de reprint devem ser enviados, e notas de rodapé indicando as fontes de financiamento e mudanças de endereço.

* 8. O sumário (máximo de 250 palavras) deve estar em uma página separada, antes da introdução. Não submeta o sumário com correspondência.

* 9. Os agradecimentos das pessoas que ajudaram aos autores devem ser incluídos na página que precede as referências.

* 10. As referências devem começar em uma página separada.

* 11. As referências devem ser citadas na linha do texto (não acima) e utilizando colchetes em vez dos parênteses. Por exemplo: [7.8].

* 12. As referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. As referências citadas no texto não podem aparecer na seção da referência. As referências citadas somente ou primeiramente em uma tabela ou em uma figura são numeradas de acordo com a ordem em que a tabela ou a figura é citada no texto. Por exemplo, se uma tabela fosse colocada após a referência 8, uma referência nova citada na tabela 1 seria a referência 9.

* 13. As citações da referência devem seguir o formato estabelecido por "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (veja exemplos em Instruções aos autores).

* 14. Se você referenciar seu próprio trabalho não publicado (isto é, "no prelo") no manuscrito que você está submetendo, você deve incluir três cópias do artigo "no prelo" e uma carta da aceitação do periódico.

* 15. Se você citar dados não publicados que não seus próprios, você deve fornecer uma carta de permissão do autor dessa publicação.

* 16. Forneça por favor quatro cópias em papel brilhante ou impressas à laser de cada figura que você está submetendo. Etiquete todas as figuras claramente com nome do primeiro autor e o número da figura (coloque a etiqueta datilografada atrás da figura).

* 17. Forneça uma legenda para cada figura. As legendas das figuras devem estar em uma página separada no final do manuscrito.

ARTIGO 1

"IS THE HEPATITIS C VIRUS A CAUSE OF IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY? A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE". The Brazilian Journal of Infectious Diseases 10(3): 199-202, 2006.

Is the Hepatitis C Virus a Cause of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy? A Systematic Review of Literature

Francisco José Farias Borges dos Reis¹, Tiago Almeida de Sousa², Manoela Sousa Oliveira³, Ney Dantas⁴, Martha Silveira⁵, Maria Ignês Freitas Melro Braghiroly⁶, Raymundo Paraná⁷

¹ Post-graduation Course in Medicine and Public Health of the Bahiana Scholl of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia;

² Academician of the Bahia Federal University Medical School (UFBA);

³ Academician of the Bahia Federal University Medical School (UFBA);

⁴ Physician of the Professor Edgar Santos General Hospital Cardiology Service (HUPES) - Bahia Federal University (UFBA), Salvador, Bahia;

⁵ Librarian and MS underway in the Information Sciences Institute – Bahia Federal University (UFBA)

⁶ Academician of the Bahia Federal University Medical School (UFBA);

⁷ PhD in Hepatology and Professor of the Bahia Federal University (UFBA)

Correspondence should be sent to:

Dr. Francisco José Farias Borges do Reis
Rua Quintino de Carvalho, nº 113, Aptº 301, Jardim Apipema – 40155-280
Salvador, Bahia, Brazil.
E-mail: fbreis@cardiol.br
Phone: 71 3332-5870 / 9982-2808

Abstract

Introduction: Recent studies have suggested the hypothesis that part of the patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) is also committed with insidious forms of viral myocarditis. Evidences of the participation of the hepatitis C virus (HCV) in this process have been postulated. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the possible association between the hepatitis C virus and the idiopathic dilated cardiomyopathy. **Methods:** Systematic review of literature using the electronic databases (MEDLINE, EMBASES, LILACS and COCHRANE), including the period from 1995 to 2005 and studies written in English, Spanish and Portuguese. **Results:** 62 papers were found and six of them were in accordance with the methodology proposed in this study. After selection the articles were classified by quality of data and number of studied variables. The majority of the described cases were of male adults with ages ranging from 31 and 75 years with ischemic cardiopathy excluded as etiology of the dilated cardiomyopathy. Significant association between dilated cardiomyopathy and the hepatitis C virus was found in only 2 works, both from Japan and from the same author. **Conclusion:** The majority of papers received low classifications in relation to the evaluation, being demonstrated that they had not fulfilled the variables systematization criteria.

Key words: Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, Hepatitis C Virus, Systematic Review.

Introduction

The idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) is a syndrome characterized by univentricular or biventricular dilatation with contractile dysfunction, symptoms of congestive heart failure (CHF) and risk of early death [1,2]. It deals about a controversial clinic condition, and its diagnosis is performed by exclusion in the absence of other causes of cardiomyopathy. In Brazil, there is a paucity of studies on IDC as cause of CHF, although it is an important cause of this syndrome in developed countries, committing about 25% of all patients [3].

Several etiological factors have been involved in the IDC pathogenesis: genetic factors, viral myocarditis, other cytotoxic injuries to the myocardium, immunological alterations and metabolic disturbances [3,4]. Recent studies have suggested the hypothesis that part of the patients with IDC is also committed with insidious forms of viral myocarditis that, through chronic inflammation mechanisms and self-immunity [5,6]. Evidences of viral participation is based on serology and/or the presence of viral genome in the myocardium, demonstrated through PCR techniques (Polimerase Chain Reaction) [7,8,9]. The physiopathology involves complex process characterized by three distinct phases: infection of myocytes, production of toxins and immunologically mediated cytotoxicity [10], changing the entire heart anatomical and functional structure leading to the activation of an adaptive mechanism known as heart remodeling, prime for the dilation genesis and ventricular dysfunction present in patients with CHF [11].

Recently, some studies have proposed the hypothesis that the Hepatitis C virus (HCV) could generate a tissue lesion mechanism similar to enterovirus and coxsackie-B-virus, widely associated with cases of myocarditis [12]. The HCV is the main cause of chronic hepatitis in western countries and this virus is currently the major cause of hepatic failure and liver transplant in developed countries [13]. It belongs to a *Flaviviridae* family [14] and its genome is composed of a single-strand RNA. At least 06 genotypes are known so far with over than 50 subtypes [15]. Over than 80% of the infected patients will develop chronic disease and 20% of them will progress to liver cirrhosis [16].

It is estimated that approximately 2 million people in Brazil and over 170 million worldwide are HCV carriers [17,18]. In the state of Bahia, Northeastern Brazil around 1.5% of the population is infected with the HCV [19]. Users of injected drugs, receivers of blood and by-products, especially patients who received blood transfusion before the decade of 90, renal chronic patients, health area professionals and individuals submitted to piercing or tattooing belong to the risk group for acquiring the infection [20].

The hypothesis that other tissue sites would be target of infection and HCV active replication, leading to associated diseases and also behaving as immunological sanctuaries for the virus has generated the active search for viral RNA in several organs and systems. The first work that analyzed the presence of the viral RNA in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) was published in 1995 in Japan [12]. Despite the favorable evidences of the HCV

participation other authors had opposite data. Than the role of HCV in the IDC pathogenesis remains controversial.

Thus, the objective of this study was to evaluate the possible association between hepatitis C virus and idiopathic dilated cardiomyopathy based on the data already published in the literature.

Material and Methods

A Systematic Review of Literature using the main electronic databases in medicine (MEDLINE, LILACS, EMBASE and THE COCHRANE LIBRARY), once the use of single base does not reveal the research's sensitivity and precision and does not grant the importance and seriousness that the scientific community requires [21,22].

The following inclusion criteria were observed in the selection process: prevalence sectional studies and/or case studies of HCV infection in patients with confirmed IDC diagnosis. The review papers as well as those not written in English, Spanish and Portuguese were not included. The following exclusion criteria were also considered: past of ischemic cardiopathy suspected by clinical history of typical thoracic pain, previous coronary event, myocardial cintilography and/or angiographic study; previous or current diagnosis of systemic arterial hypertension stages II or III, according to classification proposed by the VI Joint International Committee; history of neoplasia and patients submitted to chemotherapy and/or Chagas' disease positive serology.

The consultation to the four databases was selected based on the following keywords and search strategies: (Myocardial Diseases OR cardiomyopath* OR myocardit*) and (Hepatitis C OR VHC OR HCV).

The articles were qualified according to criteria proposed by Figueiredo & Tavares-Neto (2001), in relation to the amount of information recorded in each article submitted to a questionnaire previously elaborated: class A: 100% of the variables; class B: from 91% to 99% of the variables; class C: 50% or less of the variables researched; class D: from 51% to 70% of the variables; class E: from 71% to 90% of the variables [22].

Thus, the information contained in each article was systematized according to the following topics (1) Study identification: author (s), journal, publication year, origin country; (2) Type of study: if non-random prevalence sectional, case-control, cohort; if divided into comparison groups or not; (3) Characteristics of patients: gender, age, casuistic, presence of Diabetes mellitus or not, history of alcoholism, history of ischemic cardiopathy or not, neoplasia or chemotherapeutic treatment, diagnosis of systemic arterial hypertension or Chagas' disease positive serology.

Data were stored and processed through the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Chicago - IL, version 9.0, 1998), and the frequencies were later analyzed.

Results

Sixty-two works were found in the electronic databases studied (22 EMBASE; 40 PUBMED; 0 LILACS; 0 COCHRANE), but only 6 articles fulfilled selection criteria. In the selected articles, the casuistic ranged from 62 to 245 patients and the publication year from 1995 to 2005 (Table 1).

Most works divide their studies into two large groups of patients: with or without dilated cardiomyopathy and most works excluded the ischemic cardiopathy (ICP) as cause of cardiomyopathy. Only one work evaluated the presence of IDC in a cohort study involving patients with confirmed HCV infection [23], in all other studies the investigation process occurred inversely. The majority of papers are defined as transversal studies, with the existence of prospective follow up studies of HCV infected patients (Table 1).

The age of the patients involved in the studies ranged from 31 to 75 years and most of them were males. Only one study was performed based on hearts of patients previously autopsied [24] (Tables 1 and 2).

In relation to the cause of dilated cardiomyopathy, only three articles searched to exclude all possible origins [23,25,26], thus corroborating its idiopathic etiology. However, most papers at least excluded the ischemic cardiomyopathy as etiology, except for the study of Matsumori *et al*/in autopsied patients [24].

The identification of HCV in patients with IDC was performed in most studies through RT-PCR (Reverse Transcription PCR) in myocardium samples obtained from heart biopsy or *post mortem* [12,24,25,26]. Grumbach [27] and Dalekos *et al* [23], however, evaluated the presence of the virus only using sera samples. In relation to the research for other viruses else than HCV, only Fujioka [25] and Kühl *et al* [26] evaluated the presence of RNA and DNA of other viruses in the myocardium as cause of IDC.

In relation to the quality of papers: 4 articles were classified as "C" (71 to 90% of the variables), 3 as "D" (51 to 70% of the variables) and 4 as "E" (50% or less of the previously defined variables) (Table 3).

The relation between dilated cardiomyopathy and HCV was found with statistical significance in only 2 studies ($p = 0.039$ and $p = 0.0047$), both of Matsumori *et al*, conducted in Japan and published in 1995 and 2000, respectively [12,24].

Discussion

The physiopathogenesis of the virus-induced dilated cardiomyopathy may be associated with a latency phase in which most patients remain asymptomatic; however, the sustained activation of the immune system causes continuous tissue destruction, necrosis or myocyte apoptosis, which will be replaced by fibroblasts, with progressive worsening of the ventricular function and the consequent appearance of the CHF symptoms. The lack of knowledge on this causal factor

leads to the frequent diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy; however, the advances on the viral detection methods have made chronic virus infection an etiological possibility.

The enterovirus and the coxsackie-B3 and B4-virus were most widely related to myocarditis that leads to dilated cardiomyopathy in literature [28].

However, a recent study based on endocardial biopsy of individuals with left ventricular systolic dysfunction detected high prevalence of the cardiac parvovirus B19 viral genome, revealing strong association between this viral agent and IDC [29]. This study also stressed the high prevalence of multiple viral infections in patients who presented viral genome to the endocardial biopsy, suggesting that this association may play a role in the IDC pathogenesis far more frequent than it was so far suspected [29].

Other studies showed HCV prevalence in patients with IDC ranging from 0% in the study of Dalekos *et al*, 1998 [23] and Fujioka *et al*, 2000 [25] to 16.6% in the study of Matsumori *et al*, 1995 [12]. However, in this paper, Matsumori does not exclude all possible etiologies of dilated cardiomyopathy, so that they cannot be considered as idiopathic. This, therefore, reduces the validity of his data in the corroboration of this association.

Among the studies that found results statistically significant in relation to associations between IDC and HCV, all of them were from Japan, although no agreement was observed even among Japanese works, so that this subject is still controversial in literature.

We have observed that only studies of Dalekos, Fujioka and Kühl *et al* [23,25,26] use the term “idiopathic” and methodologically excluded all possible etiologies of dilated cardiomyopathy in their samples. This makes data scientifically more reliable by ruling out significant association between HCV and IDC. In relation to the presence of other viruses in the myocardium, both Fujioka *et al* [25] and Kühl *et al* [26] showed associations statistically significant, particularly between enteroviruses (Coxsackie-B-virus) and Parvovirus B19, respectively.

The average age presented in the studies was homogeneous and a predominance of male patients was observed, probably due to the higher prevalence of male patients in these studies or to the higher exposition to risk factors for hepatitis C observed in this gender.

Evaluating the databases, it was possible to observe the existence of many Japanese papers, also emphasizing the association between hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and the HCV infection. Among these, only one was not published by Matsumori *et al* [30]. One of them showed the possibility of existing different molecular mechanisms for the development of HCV-induced dilated and hypertrophic cardiomyopathy [24].

We also observed that among the articles selected for the systematic review, three of them were performed in Japan [12,24,25] and three in Europe [23,26,27], and some of them are cited many times in several international studies (Figure 1).

Most articles received low classifications according to the evaluation of Figueiredo and Tavares-Neto, 2001 [31], demonstrating that these papers did not fulfill the variables systematization criteria, and further conclusions with regard to this association are limited.

Based on data published so far, we consider that the association between the hepatitis C virus and the development of dilated cardiomyopathy was not fully investigated. Therefore, further investigations with more suitable methodology such as longitudinal studies in HCV infected patients and case-control studies involving a large number of patients are required. Moreover, the study groups should observe possible confounding variables, once the dilate cardiomyopathy is a chronic cardiopathy that requires successive hospitalizations and exposes the patient to parenteral risk and HCV nosocomial transmission.

References

1. Coughlin S.S., Neaton J.D., Sengupta A., Kuller L.H. Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* **1994**;139(2):166-172.
2. Dec G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* **1994**;331(23):1564-1575.
3. Adams K.F.J., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* **1998**;135:S204-S215.

4. Leiden J.M. The genetics of dilated cardiomyopathy – emerging clues to puzzle. *N Engl J Med* **1997**;337(15):1080-1081.
5. Pauschinger M., Bowles N.E., Fuentes-Garcia F.J., et al. Detection of adenoviral genome in myocardium of adult patients left ventricular dysfunction. *Circulation* **1999**;99(10):1348-1354.
6. Pauschinger M., Doerner A., Kühl U., et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* **1999**;99(7):889-895.
7. Feldman A.M., Mcnamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* **2000**;343(19):1388-1398.
8. Jin O., Sole M.J., Butany J.W., et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* **1990**;82:8-16.
9. Kandolf R., Ameis D., Kirschener P., et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Acad Sci USA* **1987**;84(17):6272-6276.
10. Liu P., Mason J.W. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* **2001**;104(9):1076-1082.

11. Ono K., Matsumori A., Shioi T., et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat heart: possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation* **1998**;98(2):149-156.
12. Matsumori A., Matoba Y., Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* **1995**;92(9):2519-2525.
13. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **2001**;345(1):41-52.
14. Okuda M., Li K., Beard M.R., et al. Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* **2002**;122(2):366-375.
15. Liang T.J., Reherman B., Seeff L.B., Hoofnagle J.H. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C NIH conference. *Ann Intern Med* **2000**;132(4):296-305.
16. Conry-Cantilena C., Vanraden M., Gobble J., et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **1996**;334(26):1691-1696.
17. Brandão A.B.M., Fuchs S.C., Silva M.A.A., Emer L.F. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão de literatura. *Pan Am J Public Health* **2001**;9(3):161-168.

18. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999. Consensus statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* **1999**;30:956-961.
19. Paraná R., Vitvitski L., Berby F., et al. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. *Arq. Gastroenterol* **2000**;37(4):213-216.
20. Hajjar L.A., Rosa T.T., Veiga J.P.R. Manifestaes extra-hepáticas da hepatite C. *Brasília Médica* **1999**;36(3):96-105.
21. Jadad A.R., Moher D., Klassen T.P. Guides for reading and interpreting systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? *Arch Pediatr Adolesc Med* **1998**;152(8):812-817.
22. Mckibbon K.A., Walker-Dikes C.J. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE to solve clinical problems. *ACP J Club* **1994**;120(2):A10-A12.
23. Dalekos G.N., Achenbach K., Christodoulou D., et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy: lack of association with hepatitis C virus infection. *Heart* **1998**;80(3):270-275.
24. Matsumori A., Yutani C., Ikeda Y., et al. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest* **2000**;80(7):1137-1142.

25. Fujioka S., Kitaura Y., Ukimura A., et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2000**;36(6):1920-1926.
26. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M., et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* **2005**;111:887-893.
27. Grumbach I.M., Heermann K., Figulla H.R. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies and RNA in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Cardiology* **1998**;90(2):75-78.
28. Bowles N.E., Richardson P.J., Olsen E.G., Archard L.C. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* **1986**;1(8490):1120-1123.
29. Tschope C., Bock C.-T., Kasner M., et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* **2005**;111(7):879-886.
30. Teragaki M., Nishiguchi S., Takeuchi K., et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* **2003**;18(4):167-170.

31. Figueiredo G.C., Tavares J.N. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. *Rev Bras Ortoped* 2001;36(11/12):407-411.

Table 1. Systematized papers, casuistic, subgroups and types of study.

| Authors | Casuistic | Subgroups* | Type of study |
|------------------------------------|------------------|--|---|
| Matsumori <i>et al</i> , 1995 [12] | 76 | 2 groups: 36 with DCM and 40 with CAD | Case-control |
| Dalekos <i>et al</i> , 1998 [23] | 157 | 2 groups: 102 with HCV and 55 with IDC | Transversal study Prospective cohort study |
| Matsumori <i>et al</i> , 2000 [24] | 106 | 5 groups: 50 with DCM, 42 with HCM, 14 with Myocarditis, 35 with ICP and 20 with NCD | Case-control |
| Fujioka <i>et al</i> , 2000 [25] | 62 | 2 groups: 26 with IDC and 36 with NCD | Case-control |
| Kühl <i>et al</i> , 2005 [26] | 245 | Without Groups: 245 with IDC | Transversal study |
| Grumbach <i>et al</i> , 1998 [27] | 122 | 3 groups: 61 with DCM, 12 with Myocarditis and 49 with CAD | Case-control |

* DMC – Dilated Cardiomyopathy; IDC – Idiopathic Dilated Cardiomyopathy; CAD – Coronary Arterial Disease; HCV – Hepatitis C Virus; HCM – Hypertrophic Cardiomyopathy; IPC – Ischemic Cardiopathy; NCD – Non-Cardiac Diseases.

Table 2. Gender, average age and hospitalization time.

| Authors | Average age (years) | Male N(%) / Female N(%) |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Matsumori <i>et al</i> , 1995 [12] | 46.5 ± 15.8 | 49 (64.4%) / 27 (35.6%) |
| Dalekos <i>et al</i> , 1998 [23] | 53.5 | 94 (59.8%) / 63 (40.2%) |
| Matsumori <i>et al</i> , 2000 [24] | 49.9 ± 18.7 | 71 (66.9%) / 35 (33.1%) |
| Fujioka <i>et al</i> , 2000 [25] | 48 ± 15 | 48 (77.4%) / 14 (22.6%) |
| Kühl <i>et al</i> , 2005 [26] | 52 | 178 (72.6%) / 67 (27.4%) |
| Grumbach <i>et al</i> , 1998 [27] | 48 ± 14 | 89 (72.9%) / 34 (27.1%) |

Table 3. Description quality of the studied articles.

| Authors | Class |
|------------------------------------|--------------|
| Matsumori <i>et al</i> , 1995 [12] | D |
| Dalekos <i>et al</i> , 1998 [23] | C |
| Matsumori <i>et al</i> , 2000 [24] | E |
| Fujioka <i>et al</i> , 2000 [25] | C |
| Kühl <i>et al</i> , 2005 [26] | D |
| Grumbach <i>et al</i> , 1998 [27] | D |

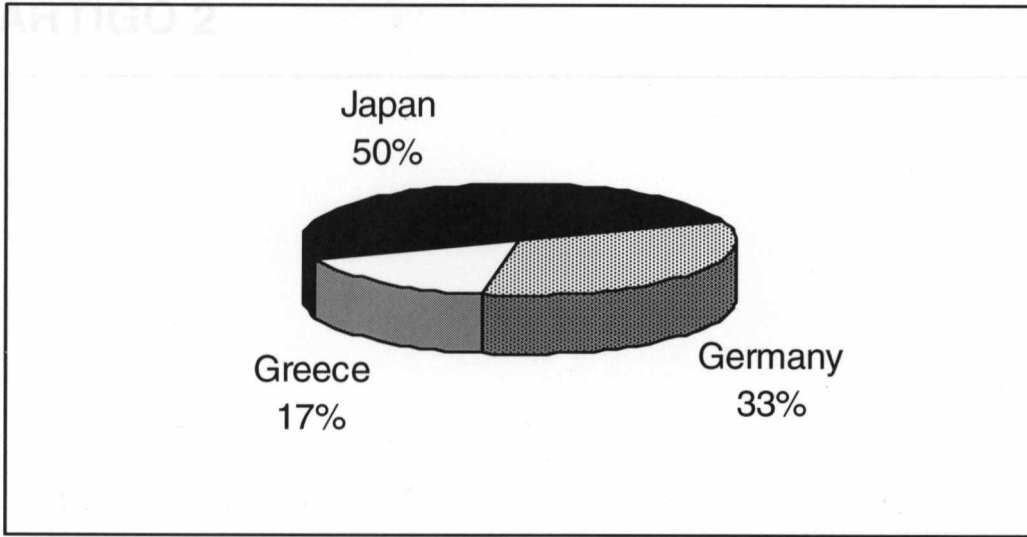


Figure 1. Place where were performed the articles selected for the systematic review.

"CARDIOMIOPATIAS E INFECÇÃO VIRAL".

Gazeta Médica da Bahia 76(1): Jan-Jun: 42-46, 2006.

ARTIGO 2

"CARDIOMIOPATIAS E INFECÇÃO VIRAL".

Gazeta Médica da Bahia 76(1): Jan-Jun: 42-46, 2006.

Cardiomiopatias e infecção viral.
Cardiomyopathy and virus infection.

Francisco Reis¹, Roque Aras², Manoela Oliveira², Nei Dantas³, Tiago Sousa², Silvana Asfora² e Raymundo Paraná².

¹Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências em convênio com a Fundação Oswaldo Cruz.

²Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FAMEB-UFBA), Salvador.

³Médico do Hospital Universitário Professor Edgar Santos - HUPES.

RESUMO

A miocardite é comumente causada por diversas viroses e sua progressão para cardiomiopatia dilatada e conseqüente disfunção sistólica, em pacientes previamente hígidos que tiveram um quadro de miocardite, é uma complicação esperada nestes indivíduos. Os enterovírus, vírus Coxsackie B3 e B4 são exemplos de vírus amplamente relacionados na literatura com miocardite e cardiomiopatia dilatada. Sua fisiopatologia envolve complexo processo caracterizado por três fases distintas: infecção dos miócitos, produção de citocinas e citotoxicidade imunologicamente mediada. Esta revisão enfoca a infecção viral envolvida na etiologia da cardiomiopatia dilatada bem como as supostas vias etiopatogênicas relacionadas com a lesão do miocárdio.

Palavras-chaves: Cardiomiopatia Dilatada Idiopática, Miocardite, Infecção Viral.

ABSTRACT

Myocarditis is usually caused by different virus infections and the progression for dilated cardiomyopathy and consequent systolic dysfunction, in patients previously healthy who had a myocarditis, is probably a complication observed in these patients. Enterovirus, Coxsackie virus B3 and B4 are examples widely related in literature with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Its pathophysiology involves complex process characterized for three different phases: myocytes infection, cytokine production and cytotoxicity immunologically mediated. This review paper focuses the viral infection involved in the etiology of Dilated

Cardiomyopathy as well as the putative etiopathogenic ways related with myocardium lesion.

Key-words: Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, Myocarditis, Virus Infection.

As cardiomiopatias são definidas como doenças do miocárdio associadas à alteração na função cardíaca. São classificadas em cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva e displasia arritmogênica do ventrículo direito ⁽⁸⁾. A Cardiomiopatia Dilatada Idiopática (MDI) é uma síndrome caracterizada por aumento cardíaco uni ou biventricular, com disfunção contrátil, sintomas de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e risco de morte prematura ^(3,12). Trata-se de uma condição clínica controversa, sendo o seu diagnóstico feito muitas vezes na ausência de outras causas de cardiomiopatia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a MDI encontra-se no grupo das cardiomiopatias dilatadas como também no de patologias não classificadas, devido à ausência de definições precisas quanto a sua história natural ⁽²³⁾. MDI é uma importante causa de ICC nos países desenvolvidos, acometendo 25% de todos os pacientes portadores desta síndrome ⁽⁸⁾. Tendo sido relatada como a principal causa de cardiomiopatia dilatada, seguida de miocardite idiopática e doença arterial coronariana, com 46,5%, 12% e 11%, respectivamente no grupo estudado ⁽¹⁵⁾. No Brasil, a MDI é uma causa rara de ICC.

ETIOLOGIA

Diversos fatores etiológicos têm sido implicados na gênese da MDI: fatores

genéticos, miocardite viral e outras agressões citotóxicas, alterações imunológicas e distúrbios metabólicos ⁽³⁾.

FATORES GENÉTICOS

A doença familiar tem sido descrita em 9% a 20% dos pacientes com MDI, e a detecção precoce nestas pessoas pode melhorar a conduta e a compreensão de sua patogênese. Apesar da importância da identificação de pessoas na fase inicial da doença, não existem critérios para definição da MDI precocemente. Estudo com o objetivo de determinar se é possível identificar a doença em sua fase precoce em familiares assintomáticos de pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD) demonstrou que 29% apresentaram alterações ecocardiográficas, e 27% destes progrediram para a doença sintomática, sugerindo que se deve, através de métodos não invasivos, acessar o risco de familiar de um paciente com CMD ⁽⁵⁾.

Em aproximadamente 20% dos casos de MDI há evidências de alterações genéticas ⁽⁸⁾. Estas são compostas por mutações em genes constituintes do aparelho contrátil do miócito, causando alterações protéicas estruturais além de alterações funcionais de enzimas constituintes da mitocôndria, responsáveis pelo metabolismo energético do miócito ⁽³⁾.

Estas alterações ultraestruturais, geralmente de caráter herdado, refletem a importância em se pesquisar a história familiar de cardiomiopatias nos indivíduos com suspeita de MDI.

AUTOIMUNIDADE

A lesão miocárdica mediada pelo sistema imune tem sido estudada em processos

de rejeição do coração transplantado, no curso de miocardite viral, na miocardite chagásica, na febre reumática e em outras cardiomiopatias secundárias a patologias sistêmicas de caráter autoimune ⁽³⁾.

Há descrições de alterações da imunidade humoral e celular em pacientes com MDI ⁽³⁾. Existem três possíveis mecanismos de participação dos autoanticorpos na fisiopatologia de casos de MDI: iniciando a lesão cardíaca, induzindo a disfunção miocárdica e como marcador de autoimunidade ⁽¹⁰⁾.

Recentes trabalhos evidenciaram que o tratamento imunoterápico - imuno-adsorção, eliminando auto-anticorpos anti-receptores α -adrenérgicos circulantes - associado ao tratamento farmacológico convencional, ocasionou melhora clínica e aumento da função contrátil em pacientes portadores de MDI ⁽¹⁸⁾.

APOPTOSE

O processo de apoptose também tem sido implicado na fisiopatologia da MDI ^(2,3,4,8,9,11,20). Inicialmente acreditava-se que a necrose celular fosse o único evento de dano ao tecido miocárdico e que a apoptose fosse um evento raro. Recentemente, a análise de tecido miocárdico de pacientes com MDI grave e de corações de pacientes com MDI submetidos a transplante, evidenciou grande quantidade de miócitos em processo de apoptose ⁽¹¹⁾. Modelos experimentais *in vitro* e em animais sugerem que a apoptose pode ser induzida por uma variedade de eventos agressivos, como isquemia e sobrecarga volêmica ^(4,9). A substituição dos miócitos por tecido fibroso é um dos eventos responsáveis pelo

remodelamento miocárdico e pela perda da função contrátil evidenciada em pacientes com esta patologia.

Moléculas co-estimulatórias da superfamília do receptor/ligante do fator de necrose tumoral tem importante papel na indução da apoptose, assim como na citotoxicidade mediada por células T. Essas moléculas co-estimulatórias e as pertencentes à superfamília das imunoglobulinas tem importante papel na lesão miocárdica envolvendo miocardite viral em murinos. Faz/FasL são as moléculas co-estimulatórias mais bem caracterizadas, tendo sido demonstrado sua indução em miócitos com miocardite aguda de ratos infectados com Coxsackievirus B3, sugerindo papel crítico no desenvolvimento de lesão miocárdica maciça, através da ativação de células infiltrativas ⁽²⁴⁾.

AGENTES INFECCIOSOS

Trabalhos recentes têm advogado a hipótese de que uma parcela dos pacientes portadores de MDI seja acometida por formas insidiosas de miocardite viral que, por mecanismos de inflamação crônica e autoimunidade, progridem para dilatação ventricular e insuficiência cardíaca. Os eventos possivelmente envolvidos na gênese da miocardite e dilatação por estes microorganismos serão discutidos posteriormente neste artigo.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO

O avanço em métodos diagnósticos tem proporcionado o esclarecimento da

etiologia de diversas patologias antes categorizadas como sem classificação ou idiopáticas. A importância em se estabelecer um diagnóstico preciso, mesmo no subgrupo de cardiomiopatias dilatadas foi demonstrada recentemente. Analisando-se pacientes submetidos à biópsia endocárdica, inicialmente considerados não classificados quanto a etiologia da ICC, foi evidenciado que a determinação do fator etiológico tem influência prognóstica e que subgrupos como cardiomiopatia periparto têm melhor sobrevida quando comparados aos casos considerados idiopáticos ⁽¹³⁾.

MIOCARDITE VIRAL

A miocardite é definida como uma inflamação do músculo cardíaco, podendo envolver miócitos, interstício, elementos vasculares e pericárdio ⁽¹⁾. Agentes infecciosos, particularmente os virais, são os mais importantes causadores de miocardite. Os enterovírus, Coxsackievírus B₃ e B₄, são os mais amplamente relacionados com miocardite de cardiomiopatia dilatada ⁽¹⁹⁾.

Trabalhos recentes evidenciaram a forte associação entre cardiomiopatia dilatada idiopática e a persistência de vários genomas virais em biópsias endocardicas, sendo observado através de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) amostras de enterovírus, adenovírus, citomegalovírus, herpes simples, Epstein-Barr, herpes vírus-6 e Parvovírus B19, podendo haver um papel em sua imunopatogênese ^(14,16). Tschope *et al* demonstraram em seus estudos o isolamento de genomas do Parvovirus B-19 em pacientes com disfunção diastólica isolada do ventrículo

esquerdo, sendo evidenciada forte associação entre a incidência de disfunção endotelial e a presença de tal genoma em células miocárdicas ⁽²⁵⁾.

Vários estudos em modelos animais e em pacientes inicialmente categorizados como portadores de MDI têm sustentado a hipótese da infecção viral como evento *index* na imunopatogênese da dilatação ventricular. Estima-se que 15 a 20% dos pacientes portadores de miocardite evoluam para cardiomiopatia dilatada ⁽³⁾. Estudos recentes têm reforçado esta associação. Foi observada a presença da proteína de capsídeo VP1, um antígeno enteroviral, em pacientes com miocardite e MCD, com um padrão de detecção que pode se correlacionar com o estágio e a gravidade da doença ⁽¹⁷⁾. Como também foi evidenciado genoma de adenovírus no miocárdio de pacientes com disfunção ventricular esquerda de origem desconhecida ⁽²¹⁾.

Bárbaro *et al* desenvolveram estudo prospectivo, com acompanhamento clínico e ecocardiográfico em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) assintomáticos. O diagnóstico de MCD foi feito em 08% destes, a incidência foi influenciada pela extensão da imunodeficiência, caracterizada pela contagem das células CD4. Foi encontrada também miocardite em 83% dos pacientes com MCD ⁽⁶⁾, sugerindo uma ação direta do HIV na indução da miocardite e uma relação patogênica entre a miocardite e a MCD. Nos pacientes com MCD associado ao HIV, a infecção miocárdica pelo HIV, a interação com outros vírus cardiotrópicos e o estado de imunodeficiência podem aumentar a atividade inflamatória e tanto a expressão como citotoxicidade de citocinas específicas ⁽⁷⁾.

PATOGÊNESE

Evidências da participação viral na patogênese de miocardites são: presença de altos títulos de anticorpos anti-virais e de fragmentos protéicos ou do genoma viral no miocárdio, demonstrados por técnicas de PCR ^(3,22,26).

Na miocardite, há desequilíbrio entre os linfócitos T "helper" (CD4) e os citotóxicos (CD8), expressão exagerada dos antígenos de histocompatibilidade no tecido miocárdico, e presença de auto-anticorpos no soro e no miocárdio. Tendo sido identificados anticorpos anti-mitocôndria, anti-DNA, anti-actina, anti-miosina, anti-laminina, anti-receptor adrenérgico, e anti-receptor colinérgico. Sua fisiopatologia envolve complexo processo caracterizado por três fases distintas: infecção de miócitos, produção de toxinas e citotoxicidade imunologicamente mediada ⁽³⁾. Acredita-se que a progressão para dilatação e disfunção contrátil ocorra de maneira linear e a miocardite clínica pode se manifestar em qualquer uma das três fases.

PRIMEIRA FASE

Denominada fase viral, é caracterizada pelo efeito citopático viral, que infecta os miócitos, além de uma resposta imunológica primária, mediada por células *natural killer* (NK). Sintomas de ICC e sinais clínicos de miocardite podem ocorrer nesta.

SEGUNDA FASE

A ativação macrofágica e linfocitária acarretará a produção de diversas citocinas, dentre elas fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e 6 (IL-6).

TERCEIRA FASE

Caracterizada pela autoimunidade, conseqüência de ação imune específica, com a participação de linfócitos T, linfócitos B, autoanticorpos e citocinas que não sofreram retroalimentação negativa após a deflagração inicial do processo de lesão miocárdica pelo vírus. A proliferação de células autorreativas e produção de anticorpos direcionados contra os miócitos são secundários à reação cruzada entre antígenos constituintes do agente infeccioso e proteínas presentes no miocárdio.

CONCLUSÃO

Embora a miocardiopatia dilatada idiopática (MDI) seja uma causa rara de ICC no Brasil, em virtude da alta incidência da miocardiopatia chagásica em nosso meio, constitui a principal causa de miocardiopatia dilatada nos países desenvolvidos.

O avanço em métodos diagnósticos tem proporcionado o esclarecimento da etiologia de diversas patologias antes categorizadas como sem classificação ou idiopáticas. Assim, os dados mais recentes da literatura têm mostrado uma forte associação entre infecção viral, o desenvolvimento de miocardite subclínica e clínica e sua progressão para cardiomiopatia dilatada por mecanismos de inflamação crônica e autoimunidade.

A possibilidade da determinação do fator etiológico pode ter influência prognóstica marcante no futuro da MDI, de modo que, novas perspectivas terapêuticas se fazem presentes, principalmente no que diz respeito a drogas agindo diretamente

sobre a replicação viral e a reação imunológica deletéria, evitando o curso natural da doença e o desenvolvimento da ICC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akira M, Chikao Y, Yoshihiko I, Sachio K, Shigetake S. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest* 80:1137-1142, 2000.
2. Akyurek O, Akyurek N, Sayin T, Dinger I, Berkalp AG, Ozenci M, Oral D. Association between the severity of heart failure and the susceptibility of myocytes to apoptosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Inter J of Cardiol* 80: 29-36, 2001.
3. Almeida DR; Diniz RVZ; Silva AC; Viegas, RF; Ota JS; Areosa CM; Carvalho AC; Paola AAV. Avaliação dos portadores de insuficiência cardíaca. *Soc Cardiol Estado de São Paulo* 11: 49-54, 2001.
4. Armin H, Seigo I. Apoptosis, basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circulation Res* 82:1111-1129, 1998.
5. Baig MK, Goldan JH. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 31:195-201, 1998.
6. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV- positive patients. *New Eng J of Med* 339:1093-1098, 1998.

7. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini, Giancaspro G, Grisorio B, Pellicelli A, Barbarini G. Intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virus – associated cardiomyopathy. *Circulation* 100: 933-939, 1999.
8. Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart Disease*. 6th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1751p., 2001.
9. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *New Eng J of Med* 335:1224-1226, 1996.
10. Constantinos JL. Cardiac auto-antibodies in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 95:1979-1980, 1997.
11. Dalekos GN, Achenbach K, Christodoulou D, Liapi GK, Zervou EK, Sideris DA, Tsianos E. Idiopathic dilated cardiomyopathy: lack of association with hepatitis C virus infection. *Heart* 80: 270-275, 1998.
12. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 331:1564-1574, 1994.
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying Causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *New Eng J Med* 342:1077-1084, 2000.
14. Kao JH, Hwang JJ. Hepatitis C virus infection and chronic active myocarditis. *Circulation* 98:1044-1045, 1998.
15. Kasper EK, Agema WRP. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 23: 586-590, 1994.

16. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral genomes and multiple viral infection in the myocardium of adults with "idiopathic" Left Ventricular dysfunction. *Circulation* 111: 887-893, 2005.
17. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, Mosnier JF, Peng T, Yang Y, Archard LC, Pozzetto B, Zhang H. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 101:231-234, 2000.
18. Muller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 101: 385-391, 2000.
19. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, Schmidt U, Semigran MJ, William Dec G, Khaw B. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *New Eng J of Med* 335:1182-1189, 1996.
20. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *New Eng J of Med* 336:1131-1141, 1997.
21. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Kuhl U, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Towbin JA. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 99:1348-1354, 1999.

- 22.Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 99: 889-895, 1999.
- 23.Richardson P, Mckenna W, Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology – task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841– 842, 1996.
- 24.Seko Y, Kayagaki N, Seino K, Yagita H, Okumura K, Nagai R. Role of Fas/FasL pathway in the activation of infiltrating cells in murine acute myocarditis caused by Coxsackievirus B3. *J Am Coll of Cardiol* 39: 1399-1403, 2002.
- 25.Tshope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, Pauschinger M, Kuhl U, Kandolf R, Schultheis HP. High prevalence of cardiac Parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 111: 879-886, 2005.
- 26.Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 89: 2582-2589, 1994.

ARTIGO 3

"O VÍRUS DA HEPATITE C COMO CAUSA DE MIOCARDIOPATIA DILATADA IDIOPÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA". Revista Bahiana de Saúde Pública (aceito para publicação, vide Carta de Aceitação no ANEXO IV).

**O VÍRUS DA HEPATITE C COMO CAUSA DE MIOCARDIOPATIA DILATADA
IDIOPÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

HEPATITIS C VIRUS AS CAUSE OF IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY: A
LITERATURE REVIEW.

**Francisco Reis¹, Manoela Oliveira², Leandro Eloy³, Carolina Rios², Sálvia
Canguçu¹, Nei Dantas¹ e Raymundo Paraná²**

¹Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das
Ciências em convênio com a Fundação Oswaldo Cruz.

²Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FAMEB-UFBA),
Salvador.

³Santa Casa de Misericórdia, São Paulo, SP, BA

Endereço para correspondência: Dr. Francisco Reis, Rua Quintino de Carvalho, nº
113, Aptº 301, Jardim Apipema, 40155-280 - Salvador, BA, Brasil. Tel: 71-3332-
5870

E-mail: fbreis@cardiol.br

Recebido para publicação em 06/12/2005.

RESUMO

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus hepatotrópico de transmissão parenteral. Apesar do hepatotropismo, o VHC também é capaz de infectar outros tecidos e está implicado em diversas doenças, principalmente de natureza auto-imune. Recentes estudos sugerem uma alta prevalência da infecção pelo vírus C em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática. Sabe-se que a miocardite é comumente causada por diversas viroses e que a progressão para cardiomiopatia dilatada e, conseqüente, disfunção sistólica, em pacientes previamente hígidos que tiveram um quadro de miocardite, é uma complicação esperada nestes indivíduos. Neste trabalho focalizaremos uma ampla revisão de literatura sobre as inter-relações entre a infecção pelo VHC e a cardiomiopatia dilatada.

Palavras-chaves: Cardiomiopatia Dilatada Idiopática, Miocardite, Vírus da Hepatite C.

ABSTRACT

The hepatitis C virus (HCV) is a hepatotropic virus usually transmitted by parenteral route. There are evidences implicating this virus in the pathogenesis of many non-hepatic diseases, mainly of auto-immune nature. Recent studies had demonstrated a high prevalence of the HCV infection in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. It is known that the myocarditis usually is caused by several virus and the progression for dilated cardiomyopathy and consequent systolic dysfunction, in patients previously healthy who had an acute myocarditis,

is a complication expected in these patients. This paper focuses the interplay between HCV infection and dilated cardiomyopathy.

Key-words: Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, Myocarditis, Hepatitis C Virus.

O VÍRUS DA HEPATITE C

O Vírus da Hepatite tipo C (VHC) é um vírus da família *Flaviviridae*, a mesma de vírus como o da dengue e do recém-descoberto vírus da hepatite G. Possui genoma constituído por RNA de hélice única, que é traduzido em uma poliproteína, sendo posteriormente clivada em diferentes proteínas virais, estruturais e não-estruturais. Existem, até então, seis genótipos conhecidos de VHC, com mais de 50 subtipos ¹.

EPIDEMIOLOGIA

O vírus da hepatite C (VHC) é a principal causa de hepatite crônica no ocidente e, atualmente, o maior responsável por insuficiência hepática e indicação de transplante hepático em países desenvolvidos. Mais de 80% dos pacientes infectados evoluem para doença crônica e destes, 20% destes evoluem para cirrose hepática ². Estima-se que aproximadamente 2 milhões de indivíduos no Brasil e mais de 170 milhões em todo o mundo estejam infectados pelo VHC. Na Bahia, estima-se que 1,5% da população está infectada pelo VHC ³.

A contaminação se dá basicamente por via parenteral, sendo os usuários de drogas injetáveis, receptores de sangue e hemoderivados, principalmente aqueles que foram transfundidos antes da década de 90, renais crônicos em hemodiálise,

trabalhadores da área de saúde e usuários de *pearcings* e tatuagens, os indivíduos de maior risco para adquirir a infecção ⁴.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

O principal sítio de infecção e replicação viral é o hepatócito. Em 1990, foi descrita a primeira associação entre infecção pelo VHC e doença extra-hepática. A crioglobulinemia mista, doença policlonal dos linfócitos B, caracterizada pela produção exacerbada de IgM e IgG, que se precipitam sob a forma de imunocomplexos nos tecidos, principalmente o renal está definitivamente associada à infecção pelo VHC. Outras manifestações renais, hematológicas, dermatológicas e endócrinas começaram a surgir na literatura como possivelmente associadas à infecção pelo VHC.

Aproximadamente 70% dos pacientes com VHC têm no mínimo uma manifestação extra-hepática envolvendo primariamente articulações, pele e músculos. Anormalidades imunológicas foram freqüentemente observadas, incluindo crioglobulinas, anticorpo anti-núcleo e anti-músculo liso. Os fatores de risco mais associados com manifestações extra-hepáticas foram: sexo feminino, idade avançada e fibrose hepática extensa ⁵.

A infecção de células precursoras hematológicas, CD34⁺, da medula óssea de pacientes com infecção crônica pelo VHC e a replicação viral, demonstrada pela presença de cadeias negativas de RNA viral nestas próprias células, sugerem que há outros sítios de infecção e produção viral que não o hepatócito. Este tropismo

por células hematológicas justifica, em tese, a relativa frequência de doenças hematológicas associadas ao VHC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Consultas eletrônicas foram feitas em bases de dados com a PUBMED, MEDLINE e LILACS utilizando as palavras chaves: Hepatitis C virus, VHC e Cardiomyopathy. Cerca de 19 artigos foram selecionados de acordo com: relacionamento com o tema, revista publicada, ano de publicação e que estivessem em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, nove investigaram diretamente a presença do VHC em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática (MDI) ^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}. A investigação do VHC nesses pacientes foi realizada na maioria dos estudos pela técnica de polymerase chain reaction (PCR) ^{6,7,8,9,10,11,14}.

A relação entre VHC e MDI foi estatisticamente significativa em apenas em 3 estudos: Matsumori et al com estudos conduzidos no Japão em 1995 ($p=0,039$) ¹⁰ e 2000 ($p=0,0047$) ¹¹ e Aquira et al em 1995 ($p<0,05$) ⁶. Entretanto, Dalescos ¹², Grumbach ¹³ e Fujioca et al ¹⁴ não encontraram associação entre MCD e VHC.

DISCUSSÃO

Como descrito anteriormente, o miocárdio é susceptível a infecção para diversos microorganismos, inclusive uma ampla variedade de vírus. A hipótese de que outros sítios teciduais seriam alvo da infecção e replicação ativa pelo VHC,

ocasionando outras doenças associadas e também comportando como santuários imunológicos para o vírus, gerou a busca ativa de material viral em diversos órgãos e sistemas. O primeiro trabalho que analisou a presença do RNA viral no miocárdio de pacientes com cardiomiopatia dilatada foi publicado em 1995, por um grupo japonês que, ao buscar uma correlação entre infecção viral e o eventual desenvolvimento de cardiomiopatia, observou que 6/36 (16,7%) pacientes com cardiomiopatia dilatada estavam infectados pelo VHC, enquanto que este vírus encontrava-se presente no soro de apenas 1 dos 40 pacientes (2,5%, $p < 0,05$) pertencentes ao grupo controle, constituído por pacientes com cardiomiopatia isquêmica ⁶.

Este mesmo grupo de pesquisadores avaliou a prevalência de VHC na miocardite, na cardiomiopatia hipertrófica e na MDI, utilizando-se tecido miocárdio proveniente de material de autópsia coletados retrospectivamente ⁷. De 61 corações analisados, foi detectado o RNA viral em 21,3%, com cadeias positivas em 18% e cadeias negativas em 6,6% ⁷. Utilizou-se como controle pacientes que haviam falecido por infarto do miocárdio e doenças não-cardíacas. Em ambos os grupos não foi encontrado material viral. A frequência de positividade pelo VHC foi maior nos pacientes com miocardite do que nos pacientes com MDI, com 33,3% e 11,5% de positividade, respectivamente ⁷.

Um outro grupo japonês, ao analisar material de necrópsia de três pacientes cuja *causa mortis* fora insuficiência cardíaca aguda devido à miocardite crônica ativa, foi detectado, através de técnicas de PCR, a presença do genoma viral em todos os

casos, sendo evidenciada cadeia negativa de RNA viral no miocárdio de dois pacientes⁸.

A presença de cadeias negativas, evidenciada nestes dois estudos, sugere que o VHC possa estar se replicando ativamente em tecido miocárdico^{8,9}.

Apesar dos estudos favoráveis à participação do VHC na gênese de cardiomiopatias e miocardite, há dados na literatura contrários a esta hipótese.

Pesquisadores defendem a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos dados apresentados pela possibilidade de falsos positivos na técnica de PCR nestes estudos, e também pela detecção do RNA do VHC poder dever-se a linfócitos infectados ativamente infiltrando o miocárdio no processo de miocardite e não à infecção direta dos miócitos, pois já foi documentada a infecção de linfócitos em pacientes com hepatite C crônica¹⁵.

Além disso, existe a possibilidade de falsos negativos quando se utiliza tecido parafinado, por conta da degradação dos ácidos nucléicos pela parafina^{16, 17}.

Todavia, Matsumori *et al*, através da técnica de ampliação do gene da β -actina, nos 61 pacientes estudados, mostraram ser esta uma técnica factível¹⁸.

Em 1998, um estudo de corte transversal analisou, em dois grupos de pacientes distintos, a associação entre VHC e MDI. Foi investigado em 102 pacientes consecutivos com infecção crônica por VHC, virgens de tratamento com Interferon- α (INF- α), a presença de achados clínicos ou subclínicos, por exames complementares, de cardiomiopatia dilatada e em 55 pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, a presença de marcadores de infecção pelo VHC. Este estudo

não demonstrou uma frequência maior de positividade pelo VHC no grupo de MDI, nem de disfunção miocárdica nos pacientes infectados pelo VHC¹².

Recentemente, na Alemanha, um grupo pesquisou a prevalência de VCH em pacientes com miocardite e MCD, comparando com grupo controle de pacientes com doenças cardíacas não inflamatórias. O anti-VHC estava presente em 1,6% dos pacientes com MCD, em nenhum dos com miocardite, e em 6,1% do grupo controle, e o RNA-VHC em 1,6% do grupo de MCD, em nenhum dos com miocardite e no grupo controle em 4,0%, sugerindo a ausência de um papel importante do VHC como agente causal para miocardite e MCD¹³.

Em 2000, Fujioka *et al* publicaram estudo com objetivo de avaliar a etiologia viral da cardiomiopatia dilatada idiopática. Foram estudadas amostras do miocárdio de 26 pacientes consecutivos com cardiomiopatia dilatada idiopática obtidas através da ventriculectomia esquerda parcial, os quais foram submetidos à avaliação invasiva e não invasiva, incluindo ecocardiografia e cateterismo cardíaco com angiografia coronariana, utilizando-se como grupo controle amostras do ventrículo esquerdo de 21 pacientes normais que foram a óbito por causas não cardíacas. Realizou-se detecção cadeia-específica de RNA do enterovírus para diferenciar entre replicação ativa e persistência latente, e análise seqüencial por PCR para caracterizar os genomas dos mesmos. Foi também estudada a detecção de outros vírus potencialmente cardiotrópicos. Os resultados dos genomas virais foram comparados com os desfechos clínicos dentro de 01 ano da cirurgia, para se determinar a relação dos achados com o prognóstico precoce dos pacientes com

MDI após ventriculectomia esquerda parcial. RNA de enterovírus foi detectado em 9 (35%) dos 26 pacientes, uma incidência relativamente alta quando comparada com amostras de biópsia endocárdica em outros estudos. Os autores consideraram que os aspectos demográficos, estágio da doença, e métodos de detecção podem influenciar na frequência do RNA de enterovírus, porém esta incidência pode estar relacionada ao tamanho das amostras de miocárdio examinadas ¹⁴. Já foi relatada uma alta frequência de detecção em múltiplas amostras de biópsia quando comparada à amostra única ⁹. Uma alta frequência de detecção de RNA viral enfatiza a importância dos enterovírus como agentes etiológicos desta doença. Foi demonstrado neste trabalho que os vírus detectados no coração com MCD foram coxsackie B, como coxsackievírus B3 e B4 ¹⁴. Os vírus influenza, adenovírus, CMV, VHC, Herpes Simplex, Varicella-Zoster e Epstein-Barr não foram detectados. Nenhum genoma viral foi demonstrado nas amostras controle. Estudando-se a cadeia negativa do RNA como indicador de replicação ativa de RNA viral, foram obtidos resultados que indicam que os enterovírus replicam ativamente no miocárdio em proporção significativa (78%) de casos de MCD idiopática em fase terminal. Os pacientes com positividade para o RNA viral, principalmente os quais tiveram indicação de replicação ativa, tiveram aumento na mortalidade comparado com os negativos para RNA enteroviral, podendo este achado ser um marcador de pior prognóstico após ventriculectomia esquerda parcial ¹⁴.

Um estudo recente mostrou forte associação do parvovírus B19 com MDI e uma alta prevalência de infecção múltipla, sugerindo que esta associação de vírus pode ter um papel na MDI muito maior do que suspeitado até o momento ¹⁹.

CONCLUSÃO

Os dados da literatura evidenciam uma forte associação entre infecção viral, desenvolvimento de miocardite clínica e subclínica e progressão para cardiomiopatia dilatada. Contudo o papel etiológico do VCH na cardiomiopatia dilatada idiopática permanece controverso, havendo necessidade de estudos que respondam esta questão, e investiguem a possibilidade de fatores regionais estarem influenciando esta associação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liang TJ, Reherman B, Seef LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C NIH Conference. *Ann Int Med* 2000; 132: 296-304.
2. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-355.
3. Paraná R, Vitvitski L, Berby F et al. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. *Arq Gastroenterol* 2000; 37(4): 213-216.
4. Lauer GM., Walker BD. Hepatitis C virus infection. *New Eng J of Med* 2001; 345: 41-50.
5. Cacoub P, Poynard TY, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2204-2212.

6. Akira M, MD; Yoshiki M, Shigetake S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995; 92:2519-2525.
7. Akira M, Chikao Y, Yoshihiko I, Sachio K, Shigetake S. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2000; 80:1137-1142.
8. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K, Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1997; 96:22-24.
9. Kulh U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral genomes and multiple viral infection in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111:887-8893.
10. Matsumori A., Matoba Y., Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995;92(9):2519-2525.
11. Matsumori A., Yutani C., Ikeda Y., et al. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2000; 80(7):1137-1142.
12. Dalekos GN, Achenbach K, Christodoulou D, Liapi GK, Zervou EK, Sideris DA, Tsianos E. Idiopathic dilated cardiomyopathy: lack of association with hepatitis C virus infection. *Heart* 1998; 80:270-275.
13. Grumbach IM, Heermann KH, Figulla HR. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies and RNA in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1998; 90: 75-78.

14. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, Kawamura K, Isomura T, Suma H, Shimizu A. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000 15;36(6):1920-6.
15. Kao JH, Hwang JJ. Hepatitis C virus infection and chronic active myocarditis. *Circulation* 1998; 98:1044-1045.
16. Lo YM, Methal WZ, and Fleming KA. In vitro amplification of hepatitis B virus sequences from liver tumor DNA and from paraffin wax embedded tissues using the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1989; 42: 840-834.
17. Bresters D, Schipper ME, Reesink HW, Boeser-Nunnink BD, Cuypers HT. The duration of fixation influences the yield of HCV cDNA-PCR products from formalin-fixed, paraffin-embedded liver tissue. *J Virol Methods* 1994; 48:267-272.
18. Matsumori A, Matoba Y, Nishio R, Shioi T, 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.
19. Tschope C., Bock C.-T., Kasner M., et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005;111(7):879-886.

ARTIGO 4

"PREVALENCE OF THE HEPATITIS C AND B VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY IN BRAZIL: A PILOT STUDY." The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) (vide Carta ao editor e "*instructions for authors*" nos ANEXOS V e VI).

PREVALENCE OF THE HEPATITIS C AND B VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY IN BRAZIL: A PILOT STUDY.

Francisco J.F.B. Reis¹, Mateus Viana², Manoela Oliveira³, Tiago A. Sousa⁴,
Raimundo Paraná

1 Post-graduation Course in Medicine and Public Health of the Bahiana Scholl of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia;

2 Academician of the Bahia Federal University Medical School (UFBA);

3 Academician of the Bahia Federal University Medical School (UFBA);

4 Academician of the Bahia Federal University Medical School (UFBA);

5 PhD in Hepathology and Professor of the Bahia Federal University (UFBA)

Address for correspondence:

Dr. Francisco José Farias Borges do Reis

Rua Quintino de Carvalho, nº 113, Aptº 301, Jardim Apipema – 40155-280

Salvador, Bahia, Brazil.

E-mail: fbreis@cardiol.br

Phone: 71 3332-5870 / 8876-5870.

ABSTRACT

The idiopathic dilated cardiomyopathy (IDMC) is a disease of the cardiac muscle characterized by systolic dilation and/or dysfunction of one or both ventricles, symptoms of Congestive Heart Failure and risk of early death. Several studies in animal models and in humans have supported the hypothesis of the viral infection as initial event in the immunopathogenesis of the ventricular dilation. The objective of this study was to correlate the presence of the hepatitis C virus chronic infection and the Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, comparing samples of cases with IDCM with paired controls with Chagas-type specific Dilated Cardiomyopathy and Ischemic-type specific Dilated Cardiomyopathy. Only 2.9% (1/34) of IDCM patients were HCV carriers, which strongly argue against this hypothesis. Therefore, based on our results, there is no justification for investigating HCV in patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy diagnosis.

Key Words: Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, Hepatitis C virus, Myocarditis, Heart Failure.

INTRODUCTION

Cardiomyopathies are defined as myocardium diseases associated with alteration in the cardiac function. Cardiomyopathies are classified into dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular dysplasia [1]. The Idiopathic Dilated Cardiomyopathy (IDCM) is a disease of the cardiac muscle characterized by systolic dilation and/or dysfunction of one or both ventricles, frequently presenting symptoms of Congestive Heart Failure and risk of early death [2,3]. Among the Dilated Cardiomyopathies, the IDCM has been reported as the one presenting the highest frequency, followed by viral myocarditis and coronary arterial disease with 46.5%, 12% and 11%, respectively [4]. In Brazil, the IDCM is an unusual cause of CHF [5], but an important cause of CHF in developed countries, involving 25% of all patients with this syndrome [6].

The myocarditis is frequently related to the IDCM pathogenesis [7] and the infectious agents, especially viral agents, are the most important causes. The enteroviruses and the Coxsackie-B3 and B4- viruses are the most widely related with myocarditis. Recently, other viral agents have emerged in the myocarditis pathogenesis, among them, the hepatitis C virus has been more frequently described in Japan. The first work that analyzed the presence of the viral RNA in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy (IDCM) was published in 1995 in Japan and reported that 6/36 (16.7%) of patients were HCV infected, while this virus was found in the serum of only 1 out of the 40 patients (2.5%,

$p < 0.05$) from the control group composed of patients with ischemic cardiopathy [8]. Other studies involving the same group demonstrated similar relation between HCV and dilated cardiomyopathy, particularly the IDCM [9]. Despite the favorable evidences of the HCV participation in the genesis of cardiomyopathies and myocarditis, the literature presents opposite data. These data support the necessity of a careful evaluation due to the possibility of false positives using the PCR technique in these studies and also the detection of RNA of the HCV is due to infected lymphocytes actively infiltrating the myocardium in the myocarditis process rather than the direct myocytes infection [10].

However, the etiological role of the HCV in the idiopathic dilated cardiomyopathy remains controversial, justifying the performance of new studies in relation to this subject with the objective of investigating if regional factors are influencing this association.

OBJECTIVE

The objective of this study was to evaluate the prevalence of HCV infection among patients with dilated Myocardiopathy as well as the existence of association between HCV and idiopathic dilated cardiomyopathy.

PATIENTS AND METHODS

In the period from January 2002 to July 2004, all patients with idiopathic dilated cardiomyopathy were identified through the active search of data from all patients enrolled in the Edgard Santos General Hospital cardiomyopathy clinics.

The idiopathic dilated cardiomyopathy was identified as the dilated cardiomyopathy presenting no specific etiological cause – negative serology for Chagas' heart disease, patients older than 45 years of age and with coronary angiographic study with no obstruction above 50%, patient should not have been submitted to chemotherapy for neoplasia, present no history of alcoholism and absence of arterial hypertension degrees II or III according to classification proposed by the VI "Joint International Committee" for the diagnosis and treatment of arterial hypertension.

Concomitantly, we have selected individuals attended in the hospital with no history of alcoholism, ischemic cardiopathy, systemic arterial hypertension degrees II and III or those submitted to chemotherapeutic treatment or with positive serology for Chagas heart disease as the control group of patients with ischemic cardiopathy.

The control group with Chagas heart disease was selected through serology with the ELISA test with the exclusion of other conditions that could lead to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Patients from the group mentioned above and with Coronary Disease had clinical and angiographic corroboration of their cardiopathy.

The anti HCV was determined by Elisa tests using commercial Kits from Roche (Basel, Switzerland). The HCV-RNA was performed using Amplicor from Roche (Basel, Switzerland).

Once the HCV infection was used as dependent variable, two methods were used for the HCV infection investigation: serological analysis and viral RNA research (in

case of positive serology). Gender, age, cardiomyopathy etiology, functional class, time of disease and the echodopplercardiographic parameters were analyzed as independent variables.

STATISTICAL ANALYSIS AND ETHIC ASPECTS

The Chi-square and Fisher exact tests were used to compare proportions and the t-Student test was used to compare averages between groups. All analyses were performed through the SPSS program (Statistical Package of Social Sciences) version 9.0. All hypotheses tests were bicaudal with p value lower than 0.05, indicating statistical significance.

This research project was sent for appreciation and received approval from the Ethics Commission of the Professor Edgard Santos General Hospital. During the data collection, all procedures were explained to patients who signed the consent term in order to participate in this study.

RESULTS

One hundred and five patients were studied, among them 34 with idiopathic dilated cardiomyopathy diagnosis, 32 with ischemic cardiomyopathy and 39 with cardiomyopathy due to Chagas heart disease. The age ranged from 20 to 77 years (average age of 46 years) and the male gender was the most frequent (Table 1).

The majority of patients from the three groups were composed of retired individuals who denied past of sexually transmissible disease. All patients reported the absence of past hepatitis, not having shared syringes or used glass syringes,

no past of blood transfusion, absence of family hepatic disease and no past work in health services (Table 1).

In relation to medications used, most patients from all groups were making use of Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), digital and diuretic. Beta-blockers were used by most components of the idiopathic and ischemic group (64.7% and 68.8% respectively) and used by only 12.8% of components of the Chagas heart disease group (Table 2).

The clinical data in relation to the functional class were homogeneous between groups, and most patients presented functional class I or II. A variation between groups was observed in relation to the time of cardiovascular symptoms, which was longer in the Chagas heart disease group (Table 2).

No significant differences were observed in the echocardiographic data in relation to the ejection fraction and diastolic diameter of the left ventricle in all groups. However, the alterations on the ventricular kinetics were higher in the ischemic group (Table 2).

With regard to the anti HCV serological data, only 1/34 (2.9%) of patients with IDMC presented positive result. All other patients had negative results for Anti HCV and HCV-RNA. No one were either positive for AgHBs (Table 2).

The patient who presented positive anti HCV serology was male, 45 years old, caucasian, in FC I/IV NYHA, presented ejection fraction through the Simpson method of 12% and shortening fraction of 13.04% with diastolic diameter of 69 mm, final systolic diameter of 60 mm and restrictive-type diastolic standard

(evidencing severe involvement of the left ventricle). This patient had no evidence of possible origin of the exposure to HCV.

DISCUSSION

The hypothesis that viral infections are related to cardiomyopathies is based on studies that used techniques and methods of molecular biology [11]. Some studies support that viral infections would be related to the development of myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM), suggesting that the IDCM would be a result of a previous subclinical myocarditis. The viral infection has also been related with restrictive cardiomyopathy, as demonstrated by Tschöpe, Böck C-T et al in study with 70 patients that showed strong association between parvovirus B19 and isolated left ventricular diastolic dysfunction [12].

Besides the enterovirus, that has so far been the infectious agent most accepted as etiological factor of the myocarditis and IDCM, there is a wide variety of other viruses being considered as etiological agents [13]. Kuhl Uwe et al in other study performed in Germany, analyzed samples of endocardial biopsies of 245 patients presenting systolic dysfunction detected through echocardiogram. Viral genome was found in 165 out of the 245 patients (67.4%); 126 of them (51.4%) with parvovirus B19, 53 (21.6%) with Herpes virus Human-6, 23 (9.4%) with enterovirus and in lower percentage Adenovirus, Epstein Barr virus and Cytomegalovirus. In 45 patients (27.3%), multiple viral infections were found, suggesting that this infection may play a role in the IDCM pathogenesis far more frequent than the expected so far [14].

Some studies suggest association between HCV and IDCM. Matsumori et al demonstrated anti-HCV antibodies in the serum of 6/36 patients (16.7%) with IDCM and thus, suggested that the hepatitis C virus (HCV) would be contributing for its development [10]. Similarly, Okabe et al studied the association between HCV infection and active chronic myocarditis, a variant form of myocarditis characterized by numerous lymphocyte agglomerates and myocardial cell lesion in 3 patients [9].

Using the genomic analysis for the detection of RNA of the HCV, these authors concluded that the HCV might replicate in the myocardial tissue and thus, contribute for the development of the chronic myocarditis [9,10]. In another study involving individuals with hypertrophic cardiomyopathy, which is a disease associated with a genetic alteration, the RNA of the HCV was also found in the myocardial tissue of 3 patients [8].

Despite these studies [8,9,10], there is no agreement that the hepatitis C virus could effectively replicate in the myocardium or that it could be related to the IDCM pathogenesis. A reasonable explanation for the detection of the viral genome in the myocardial cells is that the RNA amplification may simply be reflecting the presence of viral material of infected neighbor cells or plasma. Thus, all patients with IDCM reported so far, in which the RNA of the HCV was identified in the myocardium, were also positive for RNA of the HCV in the serum. These patients usually have several hospitalizations with invasive procedures, then they are particularly exposed to nosocomial HCV transmission. In addition, the HCV

replication in the myocardium can only be verified through other laboratorial techniques such as in situ hybridization [10]. Moreover, the negative helix of the RNA should be found in order to certify the replicating status.

Corroborating these data, Dalekos and colleagues found no patient with chronic HCV infection with clinical or subclinical signs of IDCM based on anamnesis or laboratorial data and yet, none of the patients with dilated cardiomyopathy diagnosis was positive for anti-HCV or viral antibody in the test for the detection of RNA of the HCV [15]. These results are in agreement with our ones, although there were markable methodological differences between both studies.

In our study, 105 patients with diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy and cardiomyopathy due to Chagas heart disease were enrolled. We found no evidence supporting any association between HCV infection and the IDCM development. Although the development of the dilated cardiomyopathy due to HCV-induced myocarditis cannot be definitely excluded by studies that analyzed blood samples only, the absence of viral markers in these patients tends to reject this hypothesis at least in our population.

A reasonable explanation for the discrepancy of our findings when compared with those reported by Japanese researchers would be the prevalence of HCV infection in this population, where most part of the studies was conducted. On the other hand, evolutive clinical forms distinct from the HCV infection were described in different countries and interestingly, more severe forms were observed in Japan [16]. Data collected from blood donations in Brazil reveal a positive index of 1.2%

[17], while the same research involving Japanese blood donors reveals a prevalence of 1.65% in individuals from 45 to 49 years of age and of 2.41% in those between 55 and 59 years old (information from the Japanese Blood Donation Center, 1990) . The contrasting results may be explained, at least in part, by regional particularities. Moreover, the HCV extra-hepatic manifestations are a result of the virus x host interaction, where the host genetics background may plays important role.

The sample of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in the present work was composed of the entire population of patients enrolled in the HUPES (University Hospital of \Bahia, Brazil) cardiomyopathy clinics; therefore, there is no possibility of extracting a subsample from the studied population. These patients were well investigated for other etiologies such as hypertensive and especially ischemic (most patients presented ischemic tests and coronary angiography that did not demonstrate myocardial ischemia of possible atherosclerotic etiology); therefore, with a very probable diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. The control group composed of patients with ischemic-type dilated cardiomyopathy was selected due to the high number of invasive procedures conducted in these patients, thus representing a high exposure to HCV. The control group composed of patients with Chagas-type dilated cardiomyopathy was also selected due to the infectious component of a specific agent (*Trypanosome cruzi*) in the cardiomyopathy physiopathology.

CONCLUSION

The present study does not establish association between HCV infection and idiopathic dilated cardiomyopathy. Therefore, there is no justification for routine investigation of HCV in patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. We consider, however, that this point is not fully clear and deserve further case-control studies with large number of patients.

REFERENCES

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology – Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* **1996**; 93(5):841-2.
2. DeGuzman G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* **1994**; 331(23): 1564-75.
3. Coughlin S.S., Neaton J.D., Sengupta A., Kuller L.H. Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* **1994**; 139(2): 166-72.
4. Kasper E.K., Agema W.R., Hutchins G.M., et al. The Cause of idiopathic dilated cardiomyopathy: A Clinicopathologic Review of 673 Consecutive Patients. *J Am Coll Cardiol* **1994**; 23(3): 591-2.
5. Adams K.F., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* **1998**; 135(6 Pt 2 Su): S204-15.
6. Bestetti R.B., Muccillo G. Clinical course of Chagas heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* **1997**; 60: 187-93.

7. Bowles N.E., Richardson P.J., Olsen E.G., Archard L.C. Detection of Coxsackie B virus specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* **1986**; 1(8490): 1120-3.
8. Matsumori A., Matoba Y., Nishio R., et al. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* **1996**; 222(3): 678-82.
9. Okabe M., Fukuda K., Arakawa K., et al. Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* **1997**; 96(1): 22-4.
10. Matsumori A., Matoba Y., Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* **1995**; 92(9): 2519-25.
11. Liang T.J., Reherman B., Leonard B., et al. Pathogenesis, Natural History, Treatment and Prevention of Hepatitis C NIH Conference. *Annals of Internal Medicine* **2000**; 132(4): 296-305.
12. Tschope C., Bock C-T., Kasner N., et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* **2005**; 111(7): 879-886.
13. Brandão A.B.M., Fuchs S.C., Silva M.A.A., Emer L.F. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão de literatura. *Pan Am Health* **2001**; 9(3): 161-168.
14. Tschope C., Pauschinger M., Noutsias M., et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* **2005**; 111(7): 887-893.

15. Dalekos G.N., Achenbach K., Christodoulou D., et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy: lack of association with hepatitis C virus infection. *Heart* **1998**;80(3):270-275.
16. Grumbach I.M., Heermann K., Figulla H.R. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies and RNA in patients with myocarditis and Dilated cardiomyopathy. *Cardiology* **1998**; 90(2): 75-8.
17. Saúde em Mapas e Números. Boletim informativo. Hepatites no Brasil. Eurotrials Scientific Consultants 2003; 4: 1-4. Available from: URL: <http://www.eurotrials.com/publicacoes/bolbrpt4.pdf>.Eurotrials.

Table 1 – Demographic characteristics and exposition to the hepatitis C virus in patients with heart failure of different etiologies (idiopathic, ischemic and Chagas heart disease).

| | Group I Idiopathic (n=34) | Group II Ischemic (n=32) | Group III Chagas (n=39) | p value |
|--|--|---|--|--------------------|
| Age | 44 ± 11.5 | 59 ± 9.5 | 47 ± 11.3 | 0.001 |
| Male gender | 23 (67.6%) | 25 (78.1%) | 25 (64.1%) | 0.43 |
| Non-white race | 25 (73.5%) | 22 (68.7%) | 34 (87.2%) | 0.36 |
| Marital status-Married | 21 (61.8%) | 22 (68.8%) | 23 (59.0%) | 0.25 |
| Use of shared or glass syringes | 6 (17.6%) | 8 (25.0%) | 6 (15.4%) | 0.31 |
| Blood transfusions | 1 (2.9%) | 11 (34.4%) | 4 (10.3%) | 0.05 |
| Use of condom | 14 (41.2%) | 7 (21.9%) | 12 (30.8%) | 0.51 |
| Family hepatic disease | 9 (26.5%) | 5 (15.6%) | 12 (30.8%) | 0.34 |
| STD | 10 (29.4%) | 11 (34.4%) | 9 (23.1%) | 0.57 |
| Worked in health services | 4 (11.8%) | 3 (9.4%) | 6 (15.4%) | 0.74 |
| Surgical procedures | 18 (52.9%) | 22 (68.8%) | 20 (51.3%) | 0.28 |
| Invasive procedures | 19 (55.9%) | 32 (100%) | 21 (53.8%) | 0.0001 |

† Data are presented as average ± standard deviation – quantitative variables – or absolute number (valid percentage) – categorical variables. STD: Sexually transmissible Disease.

Table 2 – Medications in use, functional class according to the NYHA, echocardiographic data and serology of patients with heart failure from the three different groups (idiopathic, ischemic and Chagas heart disease).

| | Group I Idiopathic (n=34) | Group II Ischemic (n=32) | Group III Chagas (n=39) | P value |
|-----------------------------|--|---|--|----------------|
| Digital | 73.5% | 68.8% | 64.1% | — |
| ACEI | 91.2% | 78.1% | 82.1% | — |
| B-blocker | 64.7% | 68.8% | 12.8% | — |
| Blocker AT1 | 8.8% | 18.8% | 10.3% | — |
| Furosemide | 58.8% | 75% | 74.4% | — |
| Spironolactone | 64.7% | 37.5% | 64.1% | — |
| FC I or II | 26 (76.5%) | 25 (78.2%) | 28 (71.8%) | — |
| FC III or IV | 8 (23.5%) | 7 (21.8%) | 11 (28.2%) | — |
| Time of symptoms | 2.5+2.6 years | 3.1+3.98 years | 6.0+5.8 years | 0.02 |
| EF Simpson % | 22.0 ± 9.9 | 24.9 ± 10.2 | 23.9 ± 9.5 | 0.51 |
| FDD (mm) | 70.2 ± 11.1 | 69.7 ± 6.5 | 67.2 ± 10.3 | 0.37 |
| Segmental Alteration | 0% | 29 (90.6%) | 10 (25.6%) | 0.0001 |
| AgHBs | 0 % | 0 % | 0 % | — |
| Anti-HCV | 1 (2.9%) | 0 % | 0 % | 0.337 |

† Data are presented as average ± standard deviation – quantitative variables – or absolute number (valid percentage) – categorical variables. ACEI: Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors; Blocker AT1: Angiotensin II subtype 1 receptor blocker; FC: Functional Class; EF: Ejection Fraction; FDD: Final Diastolic Diameter.